ÜBER DIE

VERÄNDERUNGEN DER ORGANE

DURCH

CARCINOMATÖSE METASTASEN

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT FREIBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

JOSEPH L. FRONISTA

AUS GRIECHENLAND.

FREIBURG IN BADEN.
UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI VON H. M. POPPEN & SOHN.

Τῷ
σεβαστῷ μοι πατρὶ
τὸ πρῶτον
ἀφιερῶσθαι

Obschon die neuere und besonders die neueste Zeit, eine sehr reiche und reichhaltige Literatur über die Krebsentwicklung dargeboten hat, so ist es doch bis heute den verschiedenen Forschern nicht möglich gewesen eine allgemeine Uebereinstimmung über die Entstehung und den Bau der Carcinome zu acceptiren.

Es gibt wahrscheinlich kein anderes Thema, welches die pathologischen Anatomen, so vielfach beschäftigt hat, als das Thema dieser Neubildungen.

Woher sie nämlich kommen und was für einen Bau sie haben, ist immer der Gegenstand des Streites gewesen.

Da aber diese Frage bis jetzt noch nicht in's Klare gekommen ist, und verschiedene Ansichten über die Entstehung der Carcinome herrschen, glaube ich, dass es nicht überflüssig sein wird, wenn ich mich noch mit diesem Thema weiter beschäftige.

Das specielle Thema (Ueber die Veränderungen der Organe durch carcinomatöse Metastasen) ist mir von Herrn Professor Dr. E. Ziegler gegeben worden, welcher sich keiner Mühe entzogen hat, mir durch reichliches Material sowie durch die dazu passende Literatur seine Hülfe und Unterstützung zu gewähren.

Ich ergreife daher die Gelegenheit meinen vorläufigen herzlichen Dank für die aufmerksame Leitung, welche Herr Professor Ziegler mir in so reicher Masse geboten hat, auszusprechen.

Bevor ich zu dem speciellen Theile übergehe, scheint es mir sehr zweckmässig zu sein, wenn ich bei der Geschichte der Carcinome, sowie bei den verschiedenen Ansichten über dieselben kurze Zeit verweile.

Natur-Historisches.

Das Wort Carcinom, dessen Ursprung griechisch ist, war schon dem alten Asclepiaden Hippokrates bekannt.

Unter dem Namen (*φύματα* Tubercula) rechnete er im allgemeinen die Carcinome, sowie sämmtliche maligne Neubildungen. I) Je nach dem Alter der Menschen unterschied er verschiedene Sorten von Tuberkeln z. B. behauptete er, dass die meisten kleinen Kinder oft von eitrigen Tuberkeln angegriffen, aber von diesen bald befreit werden; ältere Kinder sowie Knaben werden nicht so oft angegriffen, aber sie werden schwerer davon befreit. Bei Männern kommen diese Tuberkeln selten vor, aber gefährlich für sie sind eine Art von malignen Tuberkeln, die er mit dem Namen (*κηρία*) bezeichnet, und

---

I) *Ἱπποκράτους προρρητικόν* p. 204 Bd. I.

(*Περὶ δὲ ἡλικιῶν, φύματα μὲν ἔμπυα γίνεται. καὶ τὰ χοιρώδεα ταῦτα πλεῖστα τῶν παιδίων ἴσχουσι, καὶ ῥᾷστα ἐξ αὐτέων ἀπαλλάσει. τοῖσι δὲ γεραιτέροισι τῶν παιδίων καὶ νεηνίσκοισιν φύεται μὲν ἐλάσσω χαλεπώτερον δὲ ἐξ αὐτέων ἀπαλλάσσουσι. τοῖσι δὲ ἀνδράσι τὰ μὲν τοιαῦτα φύματα οὐ κάρτα ἐπιγίνεται τά δὲ κηρία δεινὰ καὶ οἱ κρυπτοὶ καρκῖνοι οἱ ὑποῤῥύχιοι καὶ οἱ τῶν ἐπινυκτίδων Ἕρπητες ἐστ᾽ ἂν ἐξήκοντα ἔτεα συχνῷ ὑπερβάλλωσι. τοῖσι δὲ γέρουσι τῶν μὲν τοιούτων φυμάτων οὐδέν ἐπιγίνεται. οἱ δὲ καρκῖνοι οἱ κρυπτοὶ καὶ οἱ ἀκρόπαθοι γίνονται καὶ ξηραποθνήσκουσι. τῶν δὲ χωρίων μασχάλαι δυσιητότεραι καὶ κενεῶνες τε καὶ μηροὶ. ὑποσιάσιες τε γὰρ ἐν αὐτοῖσι γίνονται καὶ ὑποστροφαί.*)

die verborgenen Carcinome, sowie der Herpes welcher durch eine maligne Geschwulst entsteht namens *Ἐπινυκτίδας* (Geschwülste welche nur bei der Nacht schmerzhaft sind.) Menschen werden bis zum 60. Jahre oft davon angegriffen.

Hippokrates wusste auch vom inneren Krebs unter dem Namen *κρυπτὸς καρκῖνος*; er behauptete, dass im inneren des Körpers solcher Art von *φύματα* sich fänden, welche mit dem Individuum zusammen starben. Er sagt, dass die verborgenen Carcinome am meisten gefährlich sind, und dass diejenigen, die damit behaftet sind, daran sterben.

Als am schwersten zur Therapie geeignete Theile betrachtete er die Achselhöhle, den Bauch und den Schenkel, da von dort Metastasen entstehen und neue Anfälle hervorrufen.

Ferner hatte Hippokrates Kenntniss von der Function der Carcinome, wie er weiter unten sagt, denn er nimmt an, dass durch dieselben oft Nerven und Knochen angegriffen werden und dass in diesen tiefliegenden Theilen Fäulniss und Necrose entstehen. II)

Nicht nur waren ihm die oben erwähnten Wirkungen der Carcinome bekannt, sondern auch, dass in der Gebärmutter solche Tuberkeln sowie Geschwüre entstehen konnten, die er selbst mit dem Namen *φῦμα* belegt. III)

II) *Ἱπποκράτους προρρητικὸν* p. 206 Bd. I.

(*Ἀνσιτελεῖ δὲ καὶ σφακελισμὸς νεύρου ἢ καὶ ὀστέου ἢ καὶ ἀμφοῖν, ἐπί τε τῇσι βαθείῃσι σηπεδόσι καὶ μελαίνῃσι. Πῦον γὰρ ἐν τοῖσι σφακελισμοῖσι ῥεῖ πουλὺ καὶ λύει τὰς σηπεδόνας.*)

III) *Ἱπποκράτους προρρητικὸν* p. 220 Bd. I.

(*Ἤῖσι δ' ἂν ἕλκος γένηται ἐν τῇσι μήτρῃσιν, εἴτε ἐκ τόκου εἴτε ἐκ φύματος εἴτε ἔξ ἄλλης τινὸς προφάσιος, πυρετούς τε καὶ βουβῶνας ταύτῃσιν ἀνάγκη ἐπιγί νεσθαι καὶ ὀδύνας ἐν τοῖσι χωρίοισι τοὐτοισιν.*)

Mit der Bösartigkeit dieser Neoplasmen war er sehr bewandert, denn in seinen Aphorismen hat er einen Ausspruch gethan, mit welchem er nichts anderes, als die Bösartigkeit sowie das Unheilbare der Carcinome zu erkennen gibt, — was auch die neueren Fortschritte der Wissenschaft nicht in Abrede stellen können. IV) Um die Patienten nicht vergeblich zu quälen, liess er sie ohne irgend ein Mittel anzuwenden mit der Zeit daran sterben.

Unter dem Namen *κρυπτοὶ καρκῖνοι* (verborgene Carcinome) meinte er sämmtliche Tuberkeln, welche Ernährungsstörungen und Cachexie, ohne sich an der Oberfläche des Körpers zu zeigen, veranlassten.

Er glaubte an eine Predisposition des Körpers für die Carcinome, desswegen unterscheidet er angeborene und nicht angeborene Carcinome.

Unter angeborenen Carcinomen verstand er eine angeborene Predisposition des Blutes, welche in verschiedenen Stadien des Alters auftreten konnte.

Er meinte auch, dass durch Verschlimmerung anderer Neoplasmen Carcinome entstehen könnten. Er beschreibt in seinem Capitel (über Krankheiten) einen Nasenpolyp, dessen Therapie er mit Glüheisen und durch aufstreuen von Blei und Helleborus annimmt und zugleich bemerkt er, dass bei Unterlassung dieser Behandlung der Polyp am anderen Knorpel als Carcinom hervortreten würde. V)

IV. *Ἱπποκράτους ἀφορισμοὶ* p. 754.

(*Ὁκόσοισι κρυπτοὶ καρκῖνοι γίνονται, μὴ θεραπεύειν βέλτιον θεραπευόμενοι, γὰρ ἀπόλλυνται ταχέως, μὴ θεραπευόμενοι πουλὺν χρόνον διατελοῦσι.*)

V) *Ἱπποκράτους περι νούσων βιβλ.* II p. 245.

(*Φύεται ἐκ πλαγίου τοῦ χόνδρου ἐν ἄκρῳ οἷον καρκίνια.*)

Noch viel mehr wusste nach Hippokrates Galenus über die Carcinome; denn er hat nicht bloss wie Hippokrates stellenweise über die Carcinome geschrieben, sondern er hat eine ganze Abhandlung über pathologische Tumoren geschrieben, worin wir auch die Carcinome antreffen.

Er sagt in seinem Capitel über die Tumoren, dass die Carcinome sich im ganzen Körper ausbreiten und selbst bis in die kleinsten Theile desselben gelangen können. I)

Er erwähnt auch dass einfache Tumoren, welche nicht sorgfältig genug gereinigt werden in Carcinome und Scirrhus übergehen. II)

Was jetzt die Entwicklung der Carcinome und des Scirrhus anbetrifft, so behauptete Galenus, dass Zufluss von schwarzer Galle in irgend einem Theile des Körpers Carcinome hervorruft. III)

Ferner erwähnt er, dass Hautkrankheiten, Tumoren, Anschwellungen durch Zufluss verschiedener Säfte entstehen können, so z. B. erzählt er dass vier Arten von Krankheiten durch den Einfluss zuströmender Flüssigkeiten entstehen.

1. Das Erysypel.
2. Die Anschwellung oder das Oedem.
3. Die Flegmone.
4. Der Scirrhus.

I) *Γαληνοῦ περὶ τῶν παρὰ φύσιν ὄγκων* Bd. VII.
(*Ὅλον τε καταλαμβανόντων τὸ σῶμα καὶ μόριον ὁτιοῦν αὐτοῦ.*)

II) *Τὴν γὰρ ἀκμάζουσάν τε καὶ μεγάλην, ἐφ ἧς ἐσφήνωται τὸ ρεῦμα, κἂν ἐπί πλέον ψύξῃς, οὐ καθαιρήσεις τὸν ὄγκον ἀλλὰ πελιδνὸν, ἐργάσῃ τὸ μέρος καὶ ψυχρὸν, εἰς σκίρρον τε μιαστήσεις το παθος.*)

III) (*Χωρὶς δὲ τοὺ ξεῖν, ἡ μέλαινα χολὴ τοὺς καρκίνους ἐργάζεται.*)

Das Erysipel durch Strömung der Galle.

Die Flegmone durch Blutströmung.

Die Anschwellung durch dünnes Phlegma.

Wenn aber das dünne Phlegme dicker und schmutziger wird, dann entsteht eine Art von Scirrhus; eine andere Art von Scirrhus entsteht durch Blutbodensatz. (Blutsediment.)

Er behauptete, dass dieser Blutbodensatz doppelt ist. Die erste Art nennt er Schwarzstoff und die zweite hat einen besonderen Namen, nämlich schwarze Galle, aus welcher die Carcinome entstehen. IV)

Noch weiter erzählt Galenus, dass wenn der schwarze Gallenstoff in seiner Zersetzung in beliebige Theile des Körpers hineinfliesst, er die Weichtheile erosirt, und dieses Geschwür verwandelt sich in ein ulcerirendes Carcinom; wenn aber dieser Stoff nicht zersetzt ist, dann wird ein gewöhnliches Carcinom. V)

Er nimmt auch mit aller Entschiedenheit eine Predisposition an, ferner rechnet er die Lepra und die Scabies zu den Carcinomen.

IV) (*τέτταρα γὰρ ταῦτ' ἐστὶ συνεχῶς γινόμενα πάθη δι' ἐπιῤῥοὴν ὑγρῶν ἐρυσίπελας μὲν οὖν, ὡς εἴρηται, χολώδους ῥεύματος κρατήσαντος. φλεγμονὴ δὲ, αἱματώδους. οἴδημα δὲ, λεπτοῦ τὴν σύστασιν φλέγματος, ὥσπερ γὲ παχέος καὶ γλίσχρου τὸ ἕτερον εἶδος τῶν σκίῤῥων. τὸν γὰρ ἕτερον ἡ ἰλὺς τοῦ αἵματος ἀπεργάζεται. ἔστι δὲ δήπου καὶ αὐτὴ, διττὴ τὸ μὲν ἕτερον ἓν εἶδος ὅπερ Ἱπποκράτης ὀνομάζει μέλαιναν. τὸ δ' ἕτερον ἔστι μὲν καὶ τοῦτο μέλαν, ἰδίαν δὲ ἔχει τὴν προσηγορίαν. ὀνομάζεται γὰρ μέλαινα χολὴ. ταύτης μέν οἱ καρκῖνοι, θατέρου δὲ τοῦ μέλανος ἔν τι τῶν σκίῤῥων ἐγγόνων ὑπάρχει διορίζεται δὲ ἀπό θατέρου τοῦ φλεγματικοῦ τῇ χρόᾳ.*)

V) *Ὅταν δὲ εἰς σάρκα μέλαινα κατασκήψῃ χολὴ δακνώδης μὲν οὖσα διαβιβρώσκει τὸ περικείμενον δέρμα, καὶ ἕλκος ἐργάζεται. μετριωτέρα δὲ ὑπάρχουσα τὸν χωρὶς ἑλκώσεως ἀποτελεῖ καρκῖνον.*)

Nachdem ich kurz gezeigt habe, dass seit der Epoche von Hippokrates und Galenus die Carcinome bekannt waren, so wäre es vielleicht interessant, wenn ich nach der chronologischen Folge die Ansichten nachkommender Autoren über die Carcinome darzulegen versuchte.

Da aber die Aerzte des Mittelalters nur vom klinischen Standpunkte diese Neoplasmen betrachteten, bin ich genöthigt einen Sprung auf die neuere und besonders die neueste Zeit zu machen, um die verschiedenen Ansichten der neuen medicinischen Welt so gut wie möglich auseinander zu setzen.

Seitdem Virchow den Apfel des Streites über die Entwicklung der Carcinome in den pathologisch-anatomischen Kreis geworfen hat, ist bis jetzt die Frage vielfach Gegenstand der Untersuchungen gewesen.

Wie die Sachen augenblicklich stehen, handelt es sich beim Carcinom wesentlich um die Entscheidung der Frage, ob die Neubildung aus dem Bindegewebe allein, oder aus den Epithelialen Bestandtheilen der betreffenden Organe, oder aus einer Combination von epithelialer und bindegewebiger Wucherung hervorgeht.

Die Virchow'sche Ansicht, dass die Carcinome nur aus dem Bindegewebe stammen, hat viele Anhänger, aber auch viele Gegner gefunden.

Was jedoch die Entwicklungsgeschichte der Carcinome betrifft, so hält Virchow daran fest, dass auch die epithelioiden Zellen derselben aus dem Bindegewebe stammen, und zwar sollen die Bindegewebskörperchen einen jungen Nachwuchs zu epithelialen Gebilden liefern.

Für pathologische Entwicklung unzweifelhaft epithelialer Gebilde hat man in neuerer Zeit vielfach eine bindegewebige Matrix angenommen. Meistens wird diese Angabe

von **Förster** vertheidigt, dessen Lehrbuch fast sämmtliche Neubildungen aus dem Bindegewebe hervorgehen lässt. Ferner hält **Rindfleisch** in seinem Lehrbuch*) der pathologischen Histologie die Entwicklung der Epithelien aus dem Bindegewebe fest.

Auf **Virchow's** Seite stehen folgende Autoren: **C. O. Weber, Förster, Rindfleisch, Klebs, F. E. Schulze,** u. A.

Dagegen kommen jetzt **Waldeyer** und **Thiersch,** namentlich der erstere, welcher sämmtliche Carcinome ohne Ausnahme von epithelialen Gebilden abstammen lässt.

Das Carcinom ist nach ihm eine Neubildung, die nur da primär entstehen kann, wo wir ächt epitheliale Bildungen haben.

Nach den Untersuchungen von **Waldeyer** finden wir gegen die oben erwähnten immer exclusiv-negative Resultate, denn niemals hat er gesehen, dass das Epithel aus dem unterliegenden Bindegewebsstratum erzeugt wird.

Wie er bereits der Ansicht ist, lässt sich beim Carcinom überall die bindegewebige von der epithelialen Wucherung scheiden, selbst beim Carcinoma lymphaticum, wo der Zellenreichthum des Stromas und die spärlich liegenden epithelialen Zellen noch am meisten ein Vermischen der Formen zu begünstigen scheinen. Ausdrücklich sagt er in seiner Abhandlung**) über die Entstehung der Carcinome Folgendes:

Wir fassen also das Carcinom im wesentlichen als eine epitheliale Neubildung auf, und meinen, dass es primär nur da entsteht, wo wir ächt epitheliale Bildungen haben;

---

*) s. z. B. Lief I, § 76, pag. 74.
**) Virchow's Archiv für pathol. Anatomie.

secundär kann das Carcinom nur durch directe Propagation epithelialer Zellen, oder auf dem Wege der embolischen Verschleppung, durch Blut oder Lymphgefässe zur Entwicklung gelangen, indem die Carcinomzellen, sofern sie an einen geeigneten Ort gebracht werden, wie Entozoenkeime sich weiter fortzupflanzen vermögen.

Obschon im Allgemeinen in den fünfziger Jahren die Virchow'sche Ansicht durchaus die herrschende war, ist doch in der neuesten Zeit, wie ziemlich bekannt, die Mehrzahl der deutschen Anatomen der Ansicht des epithelialen Ursprunges, wie z. B.:

Billroth, Lücke, Waldeyer, Thiersch, u. A., ausserdem sind noch die beiden Franzosen **Cornil** und **Robin** theilweise derselben Ansicht; letzterer sagt:

Le carcinom est une tumeur formée d'un stroma fibreux, dans les alveoles duquel sont continues des cellules non sudées entre elles. D'autre part, l'epitheliome pavimenteux ou cancroide est constitué par du tissu epithelial soutenu ou non par un stroma fibreux.

Ferner nehmen **Ranvier** und **Demonchy** die Carcinome als epitheliale Neubildungen an.

Für einzelne Organe ist von mehreren Autoren der epitheliale Ursprung der dort sich bildenden Carcinome festgestellt worden, so z. B.:

für den Hoden von . . { **Birch-Hirschfeld** und **Demonchy,**
für Haut-Krebs von . . . **Petzer** und **Naunyn,**
für die Leber von . . . . **Hirschberg,**
für Carcinome der Conjunctiva von . . . . . **W. Müller,**
für die Schilddrüse von . . **Leontowitsch,**
für die äussere Haut von . **Sachs,**

für dieselbe, die Brustdrüse, Niere, das Rectum und den Uterus von . . . . . **Eberth,**

in einer sehr bemerkenswerthen Abhandlung für die Haut des Frosches von . . . **E. Neumann,**

für die Brustdrüse von . . . **Czerny,**

für eine carcinomatöse Degeneration einer seratoiden Geschwulst von . . . . . **Doutrelepont,**

für das Gallertcarcinom der Brustdrüse von . . . . **C. E. E. Hoffmann,**

für den Uterus von . . . { **H. Berthold** und **Manfredi,**

für die Conjunctiva u. das Colloid-Carcinom des Magens von **Stradomsky.**

Dagegen lässt **Köster** alle Carcinome durch Wucherung der Lymphgefässendothelien entstehen und hat es wenigstens für die Hautcarcinome und das Gallertcarcinom des Magens zu beweisen gesucht.

Classen nimmt an, dass die Krebszellen ausgewanderte amöboide Blutzellen sind.

Klebs, Rindfleisch, E. Neumann, R. Maier, u. A. huldigen hinsichtlich ihrer Anschauungen über die Krebsentwicklung einem gewissen Eklecticismus, indem sie sowohl eine Entwicklung aus praeexistenten Epithelien, als auch aus Bindgewebskörperchen, farblosen Blutkörperchen und Lymphgefässendothelien zulassen, also allen bestehenden Ansichten theilweise Recht geben.

Cornil und **Robin** sind der Meinung, dass stets eine epitheliale acinöse Anordnung der zelligen Elemente vorliegt. Jedoch verwahrt er sich zu wiederholten Malen

ausdrücklich gegen eine Entstehung der epithelialen Masse aus dem Bindegewebe, man könne scharf zwischen den Bindegewebskörperchen und den epithelialen Zellen unterscheiden.

Somit kommen **Robin** und **Cornil** für die epitheliale Neubildung zu der Anschauung, dass deren zellige Elemente in vielen Fällen sich nicht von den umgebenden Geweben aus, sondern auf dem Wege der Generatio spontanea (Autogenese von Robin) bilden.

Waldeyer hat durch mehr als 200 Geschwülste, den Beweis geliefert, dass auch unter pathologischen Umständen junge Epithelien von den vorhandenen älteren Epithelien aus sich entwickeln können, so dass wenigstens Niemand heut zu Tage diese Möglichkeit bestreitet.

Neulich hat **Naunyn** für die Leberkrebse*) gezeigt, dass deren Entwicklung in sehr klarer und bestimmter Weise, allein aus epithelialen Zellen hervorgeht, und namentlich aus den Gallengangsepithelien.

Die Ansichten von **Naunyn** stimmen mit der **Thiers'schen** Lehre überein. Hier sei nur wie vorhin erwähnt, dass er ohne Unterschied, ob Krebs oder Cancroid, die Entwicklung von den Epithelien der Gallengänge ableitet.

Nach den Beobachtungen eines **Dr. Köber** in New-York ergibt sich, dass das Charakteristische aller Carcinome anerkanntermassen die epitheliale Neubildung ist, welche in Form von Zapfenschläuchen oder rundlichen Gruppen in Bindegewebe eingelagert ist; ferner behauptet er, dass bei der Entwicklung der Carcinome im Bindegewebe selbst Epithelformen auftauchen, welche von früheren Drüsenbildungen unabhängig sind.

---

*) s. Reichert's u. du Bois-Reymond's Archiv

Mayer, Lebert, Ecker, glauben, dass die epithelialen Zellen aus praeexistirenden Epithelien entstehen.

Langhans dagegen nimmt für den Lungenkrebs einen doppelten Entwicklungsmodus an, einerseits vom Epithel der Alveolen, andererseits vom Bindegewebe.

Köster behauptet, dass die Krebszellen ausschliesslich aus Endothelien der Lymphgefässe entstehen, er glaubt, wie er in seiner Abhandlung über die Entwicklung der Carcinome angibt, durch Silberpräparate nachgewiesen zu haben:

1) Dass die Krebsstränge aus Lymphgefässen hervorgehen.

2) Dass die ersten Krebszellen veränderte Lymphgefässendothelien sind, dasselbe hat er auch durch verschiedene andere Untersuchungen mit conservirten Präparaten constatirt, dass der Krebs aus Lymphgefässen hervorgeht, und dass die Epithelien der Lymphgefässe beim Krebs, zuerst durch Trübung und durch leichte Schwellung sichtbar werden, bevor sie irgend welche andere Veränderung eingehen.

Boll, Professor in Roma, nimmt an in seiner Abhandlung über Cancroide, dass das Wachsthum bei höheren Thieren niemals als die Function eines einzelnen Gewebes, sondern stets als die combinirte Action mehrerer Gewebe auftritt.

Boll fährt weiter fort:

Nicht eine Grenzverschiebung des Epithels gegen das Bindegewebe, wie man es wohl genannt hat, stellt das Carcinom dar, sondern das Cancroid ist vielmehr der wieder ausgebrochene Grenzkrieg zwischen Bindegewebe und Epithel, der, wie in der eigentlichen Entwicklungsperiode zur Bildung der normalen Oberflächenorgane der

Drüsen u. s. w., so in der Involutionsperiode zur Bildung der pathologischen Oberflächenorgane führt.

Ferner beschränkt er sich nicht nur auf die Beschreibung der Histogenese, sondern erörtert auch die Hetiologie; indem er sagt, dass durch drei Reizkategorien die Cancroiden entstehen können.

I. Constante Reize.

Solche, welche beständig, oder doch fast beständig einen mehr oder minder intensiven Druck auf einen Punkt der Körperoberfläche ausüben.

II. Periodische Reize.

Solche, bei denen in mehr oder minder regelmässigen Pausen ein Druck auf eine bestimmte Stelle ausgeübt wird, die den Intervallen gänzlich frei vom Druck ist.

III. Einmalige Reize.

Traumen die eine bestimmte Stelle einmal und nicht wieder suffen und in ihr einen Reizungszustand zurücklassen.

Dr. Friedländer bestreitet entschieden in seiner Abhandlung über Epithelwucherung und Krebs, dass das Epitheliom nicht zu den Krebsneubildungen zu rechnen sei, denn er sagt:

Epitheliom ist ein rein anatomischer Begriff und bedeutet einen Tumor der im wesentlichen aus epithelialer Substanz besteht.

Er meint, dass wenn wir die Diagnose des Krebses stellen wollen, sollten wir Zellen nach Art der ächten Epithelien dicht neben einander und in Strängen resp. in alveolären Hohlräumen angeordnet sind, sehen.

Was dann die Herkunft der einzelnen Zellen betrifft, meint er, als wahrscheinlichste, eine directe Abstammung derselben von den alten Epithelzellen.

Ferner verneint die Ansicht von **Waldeyer,** dass jede atypische Epithelneubildung ein Carcinom sei: denn er sagt:

Trotzdem müssen wir diese Frage mit Bestimmtheit verneinen, es gibt wie wir gesehen haben, atypische Epithelneubildungen, welche anatomisch alle Charaktere eines jungen Krebses an sich tragen und die doch auf keine Weise als Carcinome aufgefasst werden dürfen.

Ferner nimmt er an, dass ächte Carcinome sind diejenigen maligne Neubildungen, welche einen alveolären Bau besitzen, d. h., welche nach dem epithelialen drüsigen Typus angeordnet sind.

Er betont immer die Malignität zum voraus, denn wo keine Malignität vorliegt, da können wir nimmer von Krebs sprechen.

Es ist demnach unmöglich den Krebs direct anatomisch als Tumor mit atypischer Epithelneubildung zu definiren. Eine Definition soll den Begriff decken, muss demnach auch umgekehrt gelten, wir können aber nicht sagen atypische Epithelneubildung ist Krebs, sondern vielmehr nur; atypische Epithelneubildung ist meist Krebs, kann aber etwas anderes Unschuldiges sein.

Ferner sagt er:

So lange nur die atypisch verlaufenden Epithelstränge nur im Gebiet des neugebildeten Gewebes liegen, so lange

ist ein schrankenloses Fortschreiten eine Malignität der Neubildung noch nicht mit Sicherheit demonstrirt, dies ist erst dann der Fall, wenn man die epithelialen Massen im alten praeformirten Gewebe zerstörend fortwuchern sieht z. B. im Muskel, im Knochen etc., wenn das constatirt ist, erst dann können wir sicher sein, in der That ein destruirendes Epitheliom, mit andern Worten ein ächtes Carcinom vor uns zu haben.

Der alveoläre Bau der Carcinome ist lediglich eine Folge ihrer besonderen Entstehung, da der Nachdruck bei der Entwicklung der Carcinome auf die atypische Wucherung zu legen ist, d. h. auf das Auswachsen praeexistirenden Epithelien in Form von soliden Zellzapfen; die eben zu einer epithelialen Infiltration des betreffenden Grundgewebes führt. So ist es ja unvermeidlich, dass man schliesslich ein Gewebe vor sich hat, das aus einem Stroma mit eingelagerten Zellennestern besteht. Wenn wir also in nachstehendem von Carcinom sprechen, so meinen wir damit immer Geschwülste, die nach ihrer Histogenese durch atypische Epithelwucherung charakterisirt sind; schliessen also alveoläre Tumoren, deren Genese von Bindsubstanzzellen zurückzufahren ist, aus.

Die Carcinome haben bekanntlich durchgehends die Fähigkeit, Metastasen zu erzeugen.

Da meine Hauptarbeit sich um die Metastasen handelt, so wird ein Wort über deren Verhalten durchaus nicht überflüssig sein.

Unter dem Namen Metastase (vom griechischen Zeitwort *μεθίστημι*) versteht man, die Entwicklung einer secundären der Muttergeschwulst in allen Theilen durchaus ähnlichen Tochtergeschwulst an einer von dem ersten Entwicklungsorte entfernten Stelle.

Wie zahlreiche Untersuchungen gelehrt haben, entstehen solche Metastasen dadurch, dass Keime, d. h. lebende Zellen der Muttergeschwulst durch den Blut- oder Lymphweg an benachbarten und entfernten Körperstellen verschleppt werden, und dort ihre weitere Entwicklung durchmachen.

Speciell für die Krebse müssen wir also annehmen, dass epitheliale Zellen an den Ort hingeschleppt worden sind, wo die Geschwulst später gefunden wird. Für diese Metastasen erhebt sich nun ebenfalls wieder die Frage, ob sie lediglich aus dem eingeschleppten Keime entstehen, oder ob dabei sich das betreffende Gewebe in welchem die Embolie liegt, ebenfalls an der Geschwulstbildung betheiligt, und falls sie sich betheiligt, welchen Antheil sie an dem Aufbau der neuen Geschwulst nimmt.

Diese Frage ist schon mehrfach Gegenstand der Untersuchung speciell auch für die Carcinom-Metastasen gewesen und die verschiedenen Autoren haben die Frage verschieden beantwortet.

Von der Bewegungsfähigkeit der Krebselemente sind **Carmalt** und **Waldeyer** zu der Ueberzeugung gekommen, dass bei der Bildung der metastasischen Knoten, das Vordringen und Hineingewandertsein carcinomatöser Elemente mit epithelialem Charakter die Hauptsache ist. Sie inficiren also die noch intact vorhandenen Gewebe mit Krebsmasse, durch deren Betheiligung die inficirte Stelle in eine gleiche Geschwulst umgewandelt wird.*)

Thiersch und wieder **Waldeyer** behaupten, dass die durch den Blut-Lymphstrom fortgeschwemmten Zellen,

---

*) Virch. Archiv. 55. 1872.

als Träger sich weiter entwickeln, und die angrenzenden Elemente zur Hervorbringung der gleichen Neubildung veranlassen.*)

Virchow dagegen sagt, dass diese Theorie durch viele gemachte Beobachtungen noch nicht in's Klare gekommen ist.**)

Gegen **Virchow's** Ansicht kommt eine Anzahl Autoren, die mit Bestimmtheit bewiesen, dass die Krebsmassen im ganzen und besonders Krebszellen die in Blutgefässen frei liegen, und durch den Blutstrom weiter transportirt werden, die Ursache der Krebsbildung sind.***)

Klebs erwähnt an verschiedenen Stellen seines Handbuches, dass die epitheliale Infection der einzige Träger der metastasischen Knotenbildung ist; indem er sagt, dass einzelne junge Epithelzellen in die Zwischenräume des benachbarten Bindegewebes eindringen, und die hier befindlichen indifferenten Zellen anstecken.

Rindfleisch beschränkt diese epitheliale Infection nur für die secundär erkrankten Lymphdrüsen, und in Figur 81 seines Handbuches 1875, eine Zeichnung von der Umwandlung des Lymphdrüsenreticulums in ein Netzwerk von Carcinomzellen gibt, die allerdings dafür zu sprechen scheint, dass hier die Endothelzellen des Reticulums sich zu letzteren umgestaltet haben.

Ferner spricht er sich in seinem Lehrbuch der pathologischen Histologie pag. 150 über Epithelkrebs ausdrücklich aus, dass, obschon bei diesem Carcinom die Metastasen

---

*) Uhle u. Wagners Pathologie. Allg. pag. 502.

**) Uhle u. Wagners Pathol. pag. 502.

***) Vergl. Naunyn (Archiv f. Anat. 1866 pag. 717); ferner Schüppel (Archiv d. Heilk. 1868 IX pag. 387) sowie Fetzer (Beitr. z. Histogen. d. Leberkrebses 1868.)

verhältnissmässig selten sind, doch die Metastase wird wahrscheinlich in allen Fällen durch das Einwandern junger Epithelzellen bewirkt, welche am Orte ihrer Ansiedelung eine epitheliale Infection der autochthonen Elemente des Blutbindegewebesystems bewirken.

Perls sagt in seinem Handbuche der allgemeinen pathologischen Anatomie pag. 478 folgendes:

Wenn es sich auch nicht läugnen lässt, dass für viele Fälle von Metastasirung, die Bildung des ganzen Secundärknotens durch expansive Wucherung des importirten aus der primären Geschwulst verschleppten Materials die grösste Wahrscheinlichkeit hat, so geht doch die Ansicht der meisten Forscher dahin, dass auch hieraus nicht ein exclusives Gesetz im Sinne **Waldeyers** gemacht werden darf, sondern dass durch die Verschleppung carcinomatöser Gewebstheile auch der nicht epithelialen Elemente der verschiedenen Organe, zu einer Wucherung angeregt werden können, die den Typus der primären carcinomatösen Neubildung tragen; und ebenso haben sich gewichtige Stimmen dafür ausgesprochen, dass auch das periphere Wachsthum des primären Carcinoms unter Mitbetheiligung endothelialer etc. Gewebselemente erfolgen kann.

Ferner behauptet er, dass bei der Verschleppung durch die Blutgefässe nicht nur einzelne Zellen fortgetragen werden können, sondern ganze Partikel der Geschwulst, sammt Zellenhaufen, welche die Organe zur Ansteckung veranlassen, während in die Lymphbahn nur Zellen eindringen, und eine selbstständige Weiterwanderung derselben ist höchst wahrscheinlich.*)

---

*) Perls Allg. path. Anat. pag. 470.

Virchow's Ansicht stimmt mit der vorhergehenden überein, da er in seiner Ongologie besonders die infectiöse Einwirkung losgelöster Carcinompartikel vertreten hat.

Fenger hat sich in 6 Fällen von Magenkrebs vom Hineinwuchern der Geschwulstmassen in die Venen bis zur Vena porta hin überzeugen können.*)

Dagegen eine Anzahl von Autoren haben den Beweis geliefert, dass in die Lymphgefässe nicht nur Zellen und Carcinomelemente in dieselben hineingelangen, sondern vielmehr kleine Krebsknoten makroscopisch sichtbar werden können, häufiger bei Lungenkrebse, wo der Krebs in den interlobulären und subpleuralen Lymphgefässen selbst makroscopisch sichtbar wird.

Fälle dieser Art finden sich bei **Andral, Hourmann, Günsburg, Cruveilhier, Rokitansky, Lebert. Vf.** (Der Gebärmutterkrebs pag. 84, Archiv d. Heilk. 1863 IV pag. 538.)

Langhans (Archiv f. Gynäkologie 1875 VIII pag. 181.

Von besonderem Interesse sind die Uebergriffe und Metastasen der Magenkrebse. Die ersteren treffen, abgesehen von den dem Entwicklungsherde benachbarten Theilen der Magenwand selbst das Duodenum, wo man dann die mit Krebsmasse injicirten Lymphgefässe, wie weisse Kolben in den Darmzotten aufwärts steigen sieht, oder wo sie netzförmige Stränge in den tieferen Lagen bilden. Dann gehen die Krebsknoten durch Verwachsung auf alle möglichen benachbarten Organe: Colon transversum, Milz, Pankreas, Oesophagus, Leber, Diaphragma, u. s. w. über.

Die Metastasen geschehen vorzugsweise durch die Pfortader nach der Leber hin, von jenen ulcerirenden

---

*) Dän. Dissertation, cf. Jahresber. der ges. Medic. 1874 I pag. 312.

Ringcarcinomen aus. Auch die Lymphbahnen sind fast immer Leiter der Krebsmassen bereits in den Magenwandungen. Solche Metastasen führen dann zur carcinomatösen Injection der Lymphgefässe, weit und breit der Lymphdrüsen, und zur Entwicklung von nabelförmigen Krebsknoten auf der Serosa des Abdomens.

Kein Object ist geeigneter den frappanten anatomischen Unterschied zwischen primären und secundären Krebsknoten darzulegen, als die Leber.

Der Ausdruck Krebsknoten passt eigentlich nur für die secundären Carcinome, denn nur hier entwickeln sich abgegrenzte rundliche Geschwulstherde, während jeder primäre Krebs mehr den Charakter einer diffusen Degeneration, als den eines Neoplasmas an sich trägt.

Nach den Angaben verschiedener Autoren, sind die secundären Krebse an der Leber häufiger, als die primären.

Obschon wir als einzige Träger der carcinomatösen Elemente die Blut-Lymphbahn betrachtet haben, doch in der allgemeinen Pathologie von Uhle und Wagner pag. 503 kommt eine andere Ansicht vor, nämlich dass die Carcinomelemente durch die Drüsenausführungsgänge sich weiter fortzupflanzen vermögen, speciell für die äussere Haut und für manche Schleimhäute.

Noch eine andere Theorie ist die der Infection, wonach die aus dem primären Krebs, stammenden Säfte, in denjenigen Geweben mit denen sie in Berührung kommen, Krebsbildung anregen.*)

Ob die experimentelle Injection von Krebssaft in das Blutgefässsystem eine gleiche Neubildung hervorrufen würde, lässt sich mit positivem Erfolg nicht erweisen.

---

*) Uhle u. Wagners Pathologie pag. 661.

Einige Autoren haben günstige Resultate gesehen, wie **O. Weber** und **Goujon,** während andere Misslingen der Versuche gehabt haben, wie **Alibert 1806, Dupuytren 1817, Langenbeck, Lebert** und **Follin.***)

Wie aus dem angeführten ersichtlich ist, sind die Ansichten über die Natur des Krebses getheilt; es gibt noch immer eine Zahl von Autoren, welche glauben, dass Carcinome nur aus Bindegewebe entstehen, während wohl die Mehrzahl sie nur aus epithelialer Wucherung hervorgehen lässt. Ich glaube, wenn man eine feste Anschauung gewinnen will, so muss man erst genauer definiren, was man eigentlich als Carcinom bezeichnet. Wenn man die verschiedenen Arbeiten durchliest, so sieht man, dass nicht alle Autoren den Begriff Carcinom in derselben Weise definiren. Abgesehen von den alten Griechen, die natürlich noch keine histologische Untersuchung machen konnten, ist selbst seit den Untersuchungen von Virchow die Bezeichnung Carcinom zu verschiedenen Geschwülsten gebraucht worden.

Virchow hat den Begriff Carcinom anatomisch definirt, nichts destoweniger haben seither manche Kliniker (vergleiche Uhle und Wagners Allgemeine Pathologie) den Begriff als einen klinischen aufgefasst und die Bösartigkeit d. h. die Fähigkeit Metastasen zu bilden und die Gewebe zu zerstören, als ein Hauptcharakteristicum angesehen.

Virchow nennt Krebs eine Geschwulst, welche einen alveolären Bau besitzt, und bei welcher der Blutgefäss-Bindegewebsapparat ein Gerüstwerk bildet, in dessen

---

*) Uhle u. Wagners Patholog. pag. 661.

Maschenräumen Zellen liegen, welche erstens epithelialen Charakter tragen, und zweitens nach Art der Epithelien in compacten Massen, ohne Vermittlung einer Grundsubstanz beisammen liegen.

Will man die Frage, ob bei Carcinomen immer eine epitheliale Wucherung stattfinden muss, so muss man erst die Frage beantworten, ob alle Geschwülste, welche einen alveolären Bau, in dem eben angegebenen Sinne besitzen, auch durch Epithelwucherung entstehen Carcinome.

Nach dem was die Literatur ergibt und nach dem was ich selbst gesehen habe, ist dies nicht der Fall; sondern die Sache verhält sich folgendermassen: Weitaus die grosse Mehrzahl der alveolären gebauten Geschwülsten bei denen man also ein bindgewebiges Stroma, und eingelagerten Zellnester mit epithelialem Charakter unterscheiden kann, nehmen ihre Entwicklung von einer Epithelwucherung; dieses beweisen namentlich die Arbeiten von **Waldeyer** und **Thiersch.** Es gibt aber auch alveoläre Geschwülste bei denen der Nachweis ihrer Entwicklung aus Epithelzellen nicht gelingt; solche Geschwülste kommen vor, z. B. im Knochen, im Gewebe des Chorium, in der Pia, also an Stellen, wo überhaupt ächte Epithelien gar nicht vorhanden sind, dies hat schon **Waldeyer** erkannt, und sich genöthigt gesehen, neben den epithelialen alveolären Geschwülsten, noch alveoläre Bindgewebsgeschwülste zu statuiren. **Waldeyer** hat diese Geschwülste als alveoläre Sarcome bezeichnet. Dieselben können Histologisch in ihrem Bau den epithelialen Formen äusserst ähnlich sehen.

Mit dieser Ausscheidung der alveolären Sarcome, aus der Gruppe der Carcinome ist auch die von **Virchow** gegebene Definition verlassen, d. h. der Begriff Carcinom ist dadurch nicht mehr ein rein anatomischer, sondern er

ist ein genetischer geworden. Für **Waldeyer** ist nicht mehr der Bau, sondern die Entstehung des massgebenden für die Wahl des Namens.

Sowie die Verhältnisse liegen, glaube ich, dass dies auch das richtige ist, d. h. es ist nur bei Annahme dieses Standpunktes möglich, eine Einigung in dieser Frage zu erzielen, wenn man den Begriff Krebs nach der Genese der Geschwulst definirt; freilich ganz darf man Anatomie nicht bei Seite lassen, sondern man wird bei Feststellung des Begriffs auch dem Bau Rechnung tragen müssen.

Als Carcinom wird man darnach eine Geschwulst mit folgenden Charakteren bezeichnet.

Sie muss erstens einen alveolären Bau besitzen, d. h. sie muss aus einem bindgewebigen Stroma bestehen, in dessen Maschenräumen nach Art der Epithelien zusammengruppirte Zellen liegen, und zweitens müssen diese Zellen von praeexistirenden Epithelien abstammen.

Mit diesen beiden Charakteren ist die Definition noch nicht ganz erschöpft und zwar desshalb nicht, weil man darnach auch eine Geschwulst, die aus Drüsengewebe bestände, Krebs nennen müsste.

Waldeyer hat in seiner Arbeit betont, dass die epithelialen Zellen des Krebses nicht in typischer Weise, sondern in atypische gruppirt sind, dies ist für die Charakterisirung des Krebses unerlässlich.

Wenn die in dem Stroma gelegenen Epithelien in typischer Weise, d. h. nach Art dessen normal im Körper vorkommenden Drüsengewebes gruppirt sind, dann bezeichnen wir die Geschwulst als ein Adenom.

Wie aus den Literaturangaben ersichtlich, haben die verschiedenen Autoren bei der Metastasen-Bildung, den Geweben verschiedene Rollen zugetheilt, ich habe daher

gesucht, mit Hülfe eines möglich verschiedenartigen Untersuchungs-Materials, einen Beitrag zur Lösung dieser Frage zu liefern.

Ich glaubte am ersten in der Weise über das Verhalten der Gewebe Aufschluss zu bekommen, wenn ich sehr verschiedenartige Gewebe untereinander vergleichen würde; durch eine solche vergleichende Untersuchung war es, so hoffte ich, am ersten möglich, das ständige in den Gewebsveränderungen von den zufälligen zu trennen.

Auch konnte ich dabei am ehesten hoffen für bestimmte wesentliche Fragen, in diesem oder jenem Organe ein günstiges Object zu finden.

Die Zahl der von Krebsmetastasen erkrankten Organe die ich untersuchte, beträgt 17, und verhält sich folgendermassen.

Mikroscopische Untersuchungen.

Erster Fall.

Carcinoma Mammae. Metastase Costarum.

Bei der Section fand sich ein Mamma Tumor ziemlich harter Tumor, welcher sich in grosser Ausdehnung in der Nachbarschaft auf Muskeln und Knochen ausbreitete, und zwischen Rippen und Pleura Knoten bildet.

Ein Theil der Rippen zeigte sich in den vorderen Partien von der derben Krebsmasse theilweise durchwuchert, so dass vom normalen Knochenmark nichts mehr zu sehen war.

Die Präparate sind von einer solchen Rippe entnommen, welche in mülerischer Flüssigkeit und Alkohol erhärtet, und in Pikrinsäure entkalktet. Ein Durchschnitt durch die Rippe bei schwacher Vergrösserung betrachtet, zeigt, dass in der That von normalem Knochenmark nichts mehr zu sehen ist. Ein Theil desselben ist in ein zellenreiches, einem Spindenzellen-Sarcom ähnliches Gewebe umgewandelt; in diesem Grundgewebe finden sich kleinere und grössere Krebszellennester, in mässiger Zahl eingebettet. Dieselben haben meistens an einem Drüsendurchschnitt ähnliches Aussehen, in dem man in den betreffenden Hohlräumen nur ein Randbesatz, cylindrische Epithelien findet, immerhin findet man, neben dieser grösseren ähnlichen Drüsenbildung auch kleinere, aus einem soliden Epithelzapfen gebildeten Zellennester. Im anderen Theil

des Schnittes sind die Zellennester zahlreicher und stellenweise so reichlich, dass das Stroma bei schwacher Vergrösserung zum Theil nur schwer zu erkennen ist. Starke Vergrösserung lässt indessen Stroma von Krebszellen sehr leicht unterscheiden, da letztere namentlich in der Peripherie der Nester, wo sie cylindrisch sind, sehr intensiv sich gefärbt haben, während das scharfe davon getrennte Stroma hell geblieben ist. Die Knochenbalken, soweit sie noch vorhanden, liegen in den erst genannten Partien in das zellenreiche Stroma eingebettet, dieselben sind zum Theil deutlich von Stroma abgegrenzt, an anderen Stellen ist der Uebergang, zwischen Knochenbalken und Stroma ein allmäliger; es lässt sich deutlich erkennen, dass das Knochen- und Stromagewebe selbst übergeht. Es geschieht in der Weise, dass die Grundsubstanz mehr streifig wird, und sich stellenweise in der Richtung der Streifen zerklüftet, zugleich werden die Knochenkörperchen mehr länglich und färben sich intensiver durch Carcinome. Durch dieses streifige Gewebe wird der Uebergang zwischen Knochen und Bindgewebe vermittelt. Wo die Krebszellennester sehr reichlich sind, findet man zwischen Knochen und Krebszellennest, nur äusserst schmale Zonen zum Bindegewebe.

An doppelt gefärbten Präparaten wird Umwandlung des Knochen in Bindegewebe in ihrem Beginne dadurch gekennzeichnet, dass die Grundsubstanz desselben sich mehr roth färbt, während die alte Knochensubstanz mehr bläulich aussieht. Eine Wucherung der Knochenzellen ist meistens bei dieser Umwandlung nicht zu constatiren, an anderen Stellen dagegen erscheinen die Knochenzellen in dem Uebergangsgebiete vergrössert, zum Theil auch vermehrt.

An manchen Stellen, ist die Stelle zwischen Knochen und Bindegewebe scharf, und man findet buchtige Vertiefung am Rande der Knochenbalken. Die letzten sind ausgefüllt mit gefässhaltigen Spinden und Sternzellen. Dagegen Riesenzellen scheinen nicht vorzukommen. Bilder welche etwa dafür sprechen, dass Krebszellen aus Knochenzellen entstünden, sind nicht zu finden.

Zweiter Fall.

Ulcerirender Scirr der Mammae

mit Metastasenbildung in Pleura und in Knochen, nach vollständiger Durchwachsung der Brustmuskeln. Die Schnitte werden durch die Uebergangsstelle des Rippenknorpels und Knochens geführt.

Der grösste Theil sämmtlicher Schnitte besteht aus Krebsgewebe, dasselbe wird durch ein sehr derbes grobfasriges Stroma gebildet, das verhältnissmässig kleine Krebszellennester enthält. Von Knochenbalken sind nur noch Spuren in einzelnen Stellen vorhanden, dieselben bilden innerhalb der derbfasrigen Bindegewebsmasse dunkelrothe, unregelmässig gestaltete Herde.

Eine scharfe Grenze zwischen ihnen und Bindegewebe ist häufig nicht zu finden, es hat mehr den Anschein, als ob auch hier eine Auffaserung der Grundsubstanz stattgefunden hätte, doch ist der Uebergang nicht so deutlich zu sehen, wie im ersten Präparate. An einzelnen Knochenbalken stossen die Krebszellennester bis dicht an den Knochen heran, und nur durch ganz schmale Bindegewebszone davon getrennt. An solchen Stellen findet man am Knochen Resorptionslacunen, doch vermag ich auch hier keine Riesenzellen zu entdecken. Der Knorpel

soweit in den Schnitten getroffen ist, ist theils intact, theils hatte eine partielle Umwandlung im Schleimgewebe erfahren, er scheint dadurch mit Markräume durchzogen, und auf einzelne Balken reducirt.

Von den Muskeln, welche an der Rippe angränzen, und stellenweise noch einzelne kleine Gruppen erhalten. Offenbar sind noch die Muskeln durch das Krebsgewebe verdrängt. Die noch erhaltenen Muskeln sind sämmtliche in Querschnitte getroffen, und die einzelnen Muskelnfasern zeigen Zustände verschiedener hochgradiger Atrophie, indem sie durch das Krebsgewebe erdrückt werden.

Da die einzelnen Theile sich im ganzen wenig differend gefärbt haben, so ist der Modus der Verdrängung nicht mit vollkommener Sicherheit zu eruiren. Was sich darüber sagen lässt, ist folgendes:

An manchen Stellen zuerst erscheinen im Perimisium Internum kleine Rundzellen und erst innerhalb dieses Zellengewebes treten dann Krebszellennester auf; an anderen Stellen findet man solche Krebszellen, sowie ich sehen kann auch innerhalb des Sarkolems in diesem Falle erscheint der Sarcolemschlauch erweitert, und die Muskelnsubstanz atrophisch zugleich in ihrer äusseren Gestalt durch den Druck der wuchernden Krebsmassen diformirt.

Dritter Fall.

Mammae Carcinom, multiple Metastasen

in der Brust und oberen Muskeln in der linken Seite; ferner findet sich innerhalb des Humerus in dem Knochenmark sitzend ein ziemlich umfangreicher Krebsknoten. Die Querschnitte durch den Krebsknoten zeigen, dass der betreffende Knoten, den Markraum des Knotens erfüllt und dringt auch

theilweise in die Corticalis ein. Der Krebs selbst setzt sich aus verhältnissmässig sehr grossen Zellennestern zusammen; dieselben liegen in einem mässig intact entwickelten Stroma; von Knochen sind die Krebszellennester stets durch ein verhältnissmässig reichlich entwickeltes zellenreiches Bindegewebe getrennt.

Das Vordringen gegen den Knochen findet in der Weise statt, dass an der Grenze gegen den Tumor die haversischen Kanäle sich zu weiten buchtigen Räumen erweitern, welche sich gleichzeitig mit Bindegewebe und sehr bald auch mit Krebszellennestern füllen. Der Knochenrand, der in Erweiterung begriffenen Kanäle zeigt stets zahlreiche hochschiebte Lacunen und nicht selten sitzt eine Lacune neben der anderen, und alle mit schön entwickelten Riesenzellen gefüllt sind. Die dem Resorpstionsrande nahe liegenden, d. h. auf der entgegengesetzten Seite der Knochenbalken liegenden haversischen Kanäle, sind zum Theil erweitert und erhalten meistens Osteoblasten in Form grosskerniger Zellen, welche wie ein Epithel dem Knochenrande aufsetzen, ab und zu findet man auch einen schmalen Saum neugebildeten Knochengewebes. Im Periost sind noch keine Veränderungen bemerkbar.

Vierter Fall.

Carcinoma Sterni Eztirpatio Mammae recidio in Loco

durch Wucherung des Sternums, durch Krebsgewebe, dadurch bedeutende Verdickung des Sternums; im übrigen keine Metastasen. Das Krebsgewebe besteht innerhalb des Knochens, aus stark entwickelten Bindegewebsstroma, in welchem bald zahlreiche, bald blos spärliche Zellennester eingelagert sind. Die Knochenbalken verhalten sich an

verschiedenen Stellen ganz verschieden; an manchen Orten sogar unverändert, trotzdem das Knochenmark in ein derbes Bindegewebe mit eingelagerten Krebszellennestern umgewandelt ist. An einzelnen wenigen Stellen findet man Knochenbalken mit hochschiebten Lacunen in denen Osteoklasten liegen. Noch in anderen Partien und zwar namentlich in solchen, in denen das Krebsstroma einem Fibrosarcom sehr ähnlich sieht, zeigen die Knochenbalken ein Aussehen ganz ähnlich wie bei Osteomalacie. An entkalkten Präparaten die mit Haematoxylin und Carmin gefärbt sind, haben sich ganz gesunde Balken gar nichts gefärbt.

Gelangt man in den Bereich des Carcinoms, so findet man zahlreiche Balken, welche in der Mitte hell gefärbt sind, am Rande dagegen einen dunkelrothen Saum besitzen.

Je mehr man in das innere des ausgebildeten Carcinoms gelangt, desto breiter wird die rothe Zone und desto schmaler der centrale helle Theil; schliesslich verschwindet letzterer ganz und man findet alsdann in ihrer ganzen Breite dunkelroth gefärbte Knochenbalken. Eine genauere Untersuchung derselben zeigt, dass die histologische Beschaffenheit der rothen Theile dahin abgeändert ist, dass das Gewebe mehr in grobe Faserbündel zerklüftet ist. Je mehr man sich dem veränderten Markgewebe nähert desto mehr zerfällt, das Gewebe in feinen Fibrillen und schliesslich allmälig unvermehrt um in ersteres überzugehen, so wenigstens an einzelnen Stellen; an anderen ist die Grenze zwischen den rothen Knochenbalken und dem mehr violetten Knochenmark ziemlich scharf. Die Knochenzellen sind dem rothen Knochenknorpel zum Theil unverändert, klein, schwer zu sehen, an anderen Stellen

erscheinen sie vergrössert, noch an anderen vermehrt und gewuchert. Nach dem mikroscopischen Bilde zu schliessen, findet eine Umwandlung am Knochen statt, ähnlich wie bei Osteomalacie, das heisst, es wird der Knochen von der Peripherie entkalkt und gewinnt ein Aussehen, ähnlich wie bei der Osteomalacie. Später scheint er zum Theil resorbirt zu werden, zum Theil geht er durch einen eigenthümlichen Umwandlungsprocess in's Bindegewebe über.

Fünfter Fall.

Carcinoma der Hand.

Am Handrücken findet sich ein mächtiges Geschwür, mit wallartigen infiltrirten Rändern und höckrigem infiltrirtem Grund. Die mit Hornkörpern versehenen Krebszapfen, sind auch zwischen in das interosteale Gewebe sowie in den Knochen eingedrungen, so dass die Metacarpalknochen sich theilweise mit dem Messer durchschneiden lassen. Das Gewebe besteht aus einem derben Bindegewebsstroma, das ebenfalls Krebsfzapfen enthält.

Schnitte durch den entkalkten Knochen ergeben, in einem grossen Theile der Spongiosa, dass das Knochenmark in das oben beschriebene Krebsgewebe umgewandelt ist. Ein Theil der Knochenbalken ist ebenfalls zerstört, namentlich der centrale Theil. Die periostalen Theile sind zum Theil erhalten obschon auch hier das Knochenmark in Krebsgewebe umgewandelt ist. Der Modus wodurch der Knochen zum Schwund gebracht ist, ist stellenweise schon zu sehen. Er besteht darin, dass wie im früheren Falle zwischen Krebsstroma und Knochenbalken Riesenzellen und Resorptionsgruben sich gebildet haben. Man hat auch hier ein Bild, wie bei der normalen Knochenresorption.

In dem benachbarten Periost sieht man an der Oberfläche des Knochens mitunter Osteoblasten, welche dem Knochen wie ein Epithel aufliegen, und an einzelnen Stellen auch schon einen schmalen Saum dunkel sich färbenden Knochengewebes sich gebildet haben.

Eine fibröse Metaplasie des Knochens ist nicht zu constatiren.

Sechster Fall.

Carcinoma der Mamma

(amputirt vor einem Jahre.)

Ein recidiv tritt in der Mamma nicht auf, dagegen entwickeln sich in der Beckengegend Tumoren, welche am Knochen ihren Sitz haben. Bald darauf konnte die Patientin nicht mehr gehen, weil die Knochen der unteren Extremitäten ihre Festigkeit verloren. Als die Patientin in Behandlung des Arztes kam, zeigte sich, dass die Knochen einer der unteren Extremitäten auffallend biegsam waren, so dass sie sich mit der grössten Leichtigkeit hin und her biegen liessen. Es wurde die Amputation des Oberschenkels vorgenommen, bei derselben zeigte sich, dass der Knochen vollkommen leicht mit dem Messer zu durchschneiden war, nur an einer subperiostal gelegenen Stelle stiess das Messer auf festeren Widerstand. Eine Untersuchung der abgetragenen Extremität ergab, dass zunächst die grossen Rohrenknochen in ein speckiges Gewebe umgewandelt waren, das sich fast überall leicht mit dem Messer schneiden liess. Nur in den periostalen Theilen des Knochens fanden sich stellenweise innerhalb dieses Gewebes noch Knochenbalken, die indessen ebenfalls verdünnt waren; nur im untersten Theile der Tibia fand sich noch normales Knochengewebe mit fetthaltigem Knochen-

mark, im peripheren Theile des Knochens. Wie die anderen Theile des Skeletes beschaffen sind, ist mir nicht bekannt geworden; soviel ich weiss lebt die Patientin noch.

Die mikroscopische Untersuchung eines der Tibia entnommenen Stückes ergibt sofort, dass das speckige Gewebe durchgehends Krebsgewebe ist; man findet ein an Spindezellen und Sternzellen sehr reiches Fibrosarcom ähnliches Stroma, das viel gestaltige Krebszellennester in grosser Anzahl enthält. Von Knochengewebe ist in dem untersuchten Stücke nur noch ein ganz kleiner Rest vorhanden, welcher dicht unter dem Periost sitzt. Hier lässt sich nun bezüglich des Verhaltens des Knochenmarks und der Knochenbalken bei der Entwicklung des Krebses folgendes eruiren.

Als erste Veränderung im Knochenmark bemerkt man an den meisten Stellen eine Zunahme des Bindegewebes, d. h. statt des gewöhnlichen fetthaltigen Knochenmarks findet man ein aus grossen Zellen gebildetes Bindesubstanz-Gewebe, die Zellen desselben zeigen in den jüngsten Stadien verschiedene Formen theils rund theils mehr länglich, die rundlichen Zellen liegen oft sehr dicht beisammen, platten sich dadurch gegenseitig ab, und sehen dann aus wie ein von der Fläche betrachteter Epithel.

Legen sich diese grossen Zellen-Knochenbalken an, so erhält man den Eindruck, als ob sich grosse Mengen von Osteoblasten an der Oberfläche angehäuft hätten. Gleichwohl glaube ich nicht, dass dieselben diese Bedeutung haben, sie ordnen sich nämlich nicht so regelmässig wie die knochenbildenden Osteoblasten an der Oberfläche der Knochenbalken an; auf der anderen Seite ist doch nirgends etwas von Knochenneubildung zu sehen.

Endlich gehen auch die grossen Bildungszellen ganz allmälig in das Gewebe über, das sich im wesentlichen aus polyformen Zellen zusammensetzt, und allmälig in ein fasriges Gewebe übergehen. An anderen Stellen ist die erste Veränderung im Knochenmark in der Bildung von kleinen Krebszellennestern; die Zellen derselben haben sich mit graenacherischem Carmin dunkel gefärbt aus den Bindesubstanz-Zellen und sind stets schon in den kleinsten Herden scharf von dem Gewebe des Knochenmarks getrennt. Eine grosse Ausbreitung erlangen diese Zellennester indessen nie, ohne dass eine Wucherung im Knochenmark eintritt und zu einer zelligfibrösen Hyperplasie desselben führt. Was das Knochengewebe selbst betrifft, zeigt dasselbe verschiedene Veränderungen, die ich beschreibe, wie ich sie vor mir finde. Die meisten Veränderungen findet man an Knochenbalken, welche an Stellen liegen, wo das Knochenmark bereits in zelligfibröses Gewebe umgewandelt ist.

Während an Stellen an denen das Knochenmark noch seine gewöhnliche Beschaffenheit zeigt, das Knochengewebe unverändert ist, höchstens zuweilen von jenem oben erwähnten Osteoblasten ähnlichen Zellen begrenzt ist. An den ersten erwähnten Stellen finde ich folgendes:

I. Es kommen Knochenbalken vor, welche in ihrem centralen Theile noch ganz unverändert sind; während die peripheren Zonen oder vielleicht die eine ganze Hälfte ihr Aussehen dahin abgeändert hat, dass die Knochenkörperchen zu recht umfangreichen Höhlen sich vergrössert haben, während zugleich auch die Knochenzellen an Masse zugenommen, an einzelnen Stellen sich auch vermehrt haben. Die erst genannten Theile sind von den letzt genannten durch eine ganz deutliche Contour geschieden,

welche wohl dahin gedeutet werden darf, dass bis hier die Entkalkung des Knochenbalkens während des Lebens stattgefunden hatte. Die Grundsubstanz des unveränderten Knochens hat sich etwas intensiver gefärbt, als diejenigen, dessen Knochenkörperchen vergrössert sind. Gegen die Umgebung ist der letzt genannte Abschnitt des Knochenbalkens auf der einen Seite scharf abgegrenzt und bedeckt mit Osteoblasten ähnlichen Zellen, auf der anderen Seite geht er allmälig in das zelligfibröse Gewebe über; indem einerseits die Knochen der Höhlen sich erweitern, die Knochenzellen noch mehr an grösserer Anzahl zunehmen, andererseits die homogene Grundsubstanz ihre gleichmässige Färbung verliert und schliesslich innerhalb der nunmehr auftretenden Fasern verschwindet. Neben diesen Knochenbalken kann man wieder solche finden, die lacunären Erosionen mit eingelagerten grossen Zellen zeigen. Noch an anderen Stellen finden sich Balken, deren Grundsubstanz vielleicht an dem einen Ende oder an der einen Seite ein trübes Aussehen gewinnt, dann einen undeutlich fasrigen Charakter enthält, und schliesslich in ein fasriges Gewebe übergeht, dabei kann eine Wucherung der Knochenzellen fehlen oder vorhanden sein. An einzelnen wenigen Stellen liegen Krebszellennester dem Knochen sehr nahe, nur getrennt durch eine dünne Bindegewebslage. Aber nirgends ist ein Bild zu finden, das dahin gedeutet werden könnte, dass Knochenzellen durch Wucherung in Krebszellen übergehen auch innerhalb des Knochenmarks wüsste ich kein anderes Bild zu deuten, als dahin, dass durch die Wucherung der Knochenmarkzellen Stromagewebe sich bilden. Krebszellennester und Stroma ist immer scharf unterschieden.

Siebenter Fall.

Mamma Carcinom multiple Metastasenbildung,

vorzüglich in den Muskeln der oberen Extremitäten. Ein Theil der Muskeln namentlich der Biceps brachii hat das Aussehen vom finnigen Fleisch in dem durchschnittlich erbsengrosse gelblich weisse Knoten in grosser Zahl im Gewebe der Muskeln lagen.

Querschnitte durch derartige Knoten ergeben folgendes:

Die ausgebildeten Partien der Geschwulst lassen noch vollkommen die Structur des Muskels erkennen, d. h. man sieht gegenseitig sich abplattende annähernd gleich grosse Scheiben die von einander durch bindegewebige Septa getrennt sind. Der Unterschied beruht nur darin, dass man statt der contractilen Muskelsubstanz Krebszellennester vor sich hat.

Wie man die Structur der einzelnen Muskelbündel, so kann man auch noch die Zusammensetzung des Muskels wieder finden, indem auch die Septa, welche die einzelnen Muskelbündel von einander trennen auch hier noch als stärkere Septa vorhanden sind. Nach der Peripherie sind die Knötchen noch wie man nach der makroscopischen Untersuchung glauben möchte scharf von der Umgebung abgegrenzt, wenigstens nicht nach allen Seiten. An manchen Stellen geht das Krebsgewebe ziemlich allmälig in das gesunde Gewebe über, und es kommt sehr häufig vor, dass ein Muskelbündel zur Hälfte normal zum Theil krebsig entartet ist.

An dieser Uebergangszone bemerkt man folgendes:

Sehr häufig ist die erste Veränderung die; dass man in einem Theile der Sarcolemschläuche, statt der Contractilsubstanz Zellennester findet; ferner findet man

Schläuche die zu einem Theile von Krebszellenzapfen zum Theil noch von contractiler Substanz gefüllt sind, letztere zeigt dabei die verschiedenste Deformirung sowie sehr bedeutende Differenz ihrer Grösse. Zuweilen ist nur ein ganz kleiner Rest vorhanden, der in Form einer kleinen Sichel an den Rand getrennt ist; in anderen Fällen ist die contractile Masse noch umfangreicher, nimmt an Raum ebenso viel ein wie die Krebszellen u. s. w. Bei dieser Krebsentwicklung in den Sarcolemsehläuchen ist eine active Betheiligung der Muskelkörperchen nicht zu sehen; sie liegen im Gegentheil wo sie sichtbar sind, ganz unverändert neben den Krebszellen. An anderen Stellen sind die ersten Veränderungen wesentlich andere, insofern als man eine Wucherung im perimisium internum findet. Die Zellen die dabei auftreten, sind theils kleinen lymphatischen Elementen ähnlich, theils sind das grössere Zellenformen, doch erreichen sie nicht die Form der Krebszellen. An solchen Stellen können weiterhin Krebszellen ebenfalls innerhalb Sarcolemschläuche auftreten, ein Theil dagegen tritt innerhalb des gewucherten Bindegewebes auf; von letzterem ist es schwer zu sagen, wie sie sich zu den Bindegewebszellen verhalten; wenn man sie als solche erkennt, so sind sie auch deutlich von den Bindesubstanzzellen getrennt, ob sie zuvor denselben ähnlich waren, ist nicht zu sagen.

Ist ein Krebsknoten an Stelle der Untersuchung bereits auf einer gewissen Höhe der Entwicklung angelangt, so findet man kaum mehr einen normalen Muskelfasern-Querschnitt, alle sind mehr oder weniger durch die Krebswucherung comprimirt und verschmälert, sei es dass die Wucherung innerhalb des Schlauches vordringt, sei es dass sich inzwischen Gewebe entwickeln, und die contractile

Substanz mit sammt dem Sarcolem zusammendrückt. Längsschnitte durch die erkrankten Muskeln ergänzen, dass durch Querschnitte eruirt und zeigen, dass in der That die Krebszellennester sowohl in perimisium internum als auch innerhalb des Sarcolems vorrücken, constatiren; ferner dass in der That, der Krebszelleninfiltration Wucherung des Bindegewebes vorangeht; es zeigt sich ferner, dass die contractile Substanz nicht selten unter Bildung von Lacunen schwindet, d. h. sie sieht auf dem Längsschnitte zackig aus oder durch grubige Vertiefung wie angefressen. Im ganzen scheint nach dem Längsschnitte zu schliessen die Krebsentwicklung innerhalb des Bindegewebes derjenige innerhalb des Sarcolems an Häufigkeit zu übertreffen.

Achter Fall.

Mamma Carcinom.

Kleine metastatische Knoten im Pectoralis major. Die Untersuchung dieses Präparates ergibt durchaus ähnliche Verhältnisse wie in der oben beschriebenen. Auch hier lässt sich der Nachweis leisten, dass die Krebszellennester theils innerhalb des gewucherten primisium internum theils innerhalb des Sarcolems sich bilden. Am häufigsten scheinen sich auch hier die Krebszellennester im Bindegewebe zu entwickeln.

Neunter Fall.

Carcinom des Pankreas.

Multiple Metastasen in der Leber und Lunge. An der Lunge sieht man schon von aussen äusserst zahlreiche weisse Knoten von der Grösse eines Miliartuberkels, bis

zu der Grösse einer Erbse. Auch auf dem Durchschnitt der Lunge sieht man kleine und grössere Knötchen.

Die mikroscopische Untersuchung gibt folgendes:

Von der Oberfläche sichtbare Knötchen haben ihren Sitz theils in der Pleura selbst, theils in dem darunter liegenden Lungengewebe, indem sie im allgemeinen einen kegelförmigen Herd bilden, nach aussen ist das Knötchen vom Bindegewebe abgegrenzt, welches der Pleura angehört und theilweise mit kleinen Rundzellen infiltrirt ist. Die innere Schichte der Pleura, sowie die angrenzenden Theile des Lungengewebes besteht aus einem ausgebildeten Krebsgewebe das ein ziemlich starkes Stroma besitzt, und das verhältnissmässig kleine Krebszellennester einschliesst. Nach innen gegen das Lungengewebe zu, lockert sich sehr bald die Structur, d. h. die Alveolen werden grösser und nur theilweise gefüllt, so dass mehr und mehr der Bau des Lungengewebes hervortritt.

In dieser Zone bemerkt man folgendes:

An Stellen, wo bereits die Lungenstructur deutlich ist, findet man erstens die Alveolär-Septa verdickt; diese Verdickung wird bewirkt durch Einlagerung von kleinen Zellennestern, die einzelnen Zellen dieser Nester zeigen grosse epitheliale Kerne, überhaupt epitheliale Habitus. Die Nester ragen zum Theil buckelförmig in das Lumen der Alveolen vor und sind gegen das Lumen abgegrenzt durch eine doppelte Contour, die über die Zellen hin zieht, und nicht selten längliche schmale Kerne eingelagert enthält.

Vergleicht man verschiedene am Rande liegende Zellennester, so erhält man durchaus den Eindruck, als ob dieselben nichts anderes als Anfüllungsmassen erweiterter Capillaren wären, die man theils auf dem Oberschnitt, theils auf dem

Längsschnitt sieht. Zuweilen nämlich kann man deutlich auch einen bogenförmig verlaufenden in das Lumen vorragenden Krebszellenzug, welcher von beiden Seiten von einer doppelten Contour eingeschlossen ist.

Neben diesen Zellennestern findet man mehr difuse ausgebreitet auch kleinzellige Infiltration der alveolären Septa.

Die Alveolen selbst sind theils mit Zellennestern gefüllt, deren Elementen ebenfalls epithelialen Charakter besitzen. Ab und zu begegnet man in diesen Herden Querschnitte von Blutgefässen in deren Adventitia und Umgebung das Bindegewebe scharf abgegrenzte Hohlräume enthält, die mit epithelialen Zellen gefüllt sind. In der Tiefe liegenden Herde lassen folgendes erkennen:

Zunächst sieht man in der Umgebung grössere Blutgefässe, oft einen ganzen Kranz scharf abgegrenzter Hohlräume, die mit Krebszapfen ausgefüllt sind. Starke Vergrösserungen zeigen innerhalb dieser Hohlräume die nichts anderes als Lymphgefässe sind, eine scharfe Grenze erkennen, mitunter gelingt es, noch an Stellen, wo die Krebsepithelzellen sich abgehoben haben, die unveränderten Kerne des Endothels der Lymphgefässe zu sehen, an vielen Stellen ist das freilich nicht möglich.

Das Bindegewebe in der Umgebung solcher Gefässe ist häufig kleinzellig infiltrirt. Die genannte Veränderung kann an einer gegebenen Stelle das einzige sein, was man findet; an anderen Stellen ist vielleicht das angrenzende Peribronchialbindegewebe vollkommen in Krebsgewebe umgewandelt, so dass die ursprünglichen Bestandtheile desselben schwer zu erkennen sind.

Bei grösseren Knötchen hat die Krebswucherung auch auf das Lungenparenchym übergegriffen, so dass man

wieder die oben erwähnten verdickten Septa sowie auch Anfüllungen der Alveolen mit Krebszellennestern findet.

Ueber das Verhalten der Lungenepithelien bei dieser Anfüllung ist nichts zu eruiren, doch ist zu bemerken, dass Lungenepithelien im allgemeinen verloren gegangen sind, während die Krebszellen gut erhalten blieben. Ab und zu gelingt es, Arterien in den Herden aufzufinden, welche im Inneren Krebszellennester enthalten, meistens sitzen alsdann auch in der Arterienwand, besonders in der Adventitia, Krebszellennester. Neben diesen grösseren Herden findet man auch ganz kleine, die makroscopisch nicht zu erkennen sind, und zwar in folgenden Formen. Erstens findet man ab und zu Lymphgefässe einzeln oder in Gruppen quer und längs geschnitten, welche mit Krebszellennestern vollgepropft sind.

Normale Endothelzellen sind meistens nicht zu sehen. Die Krebszellen liegen der Wand dicht auf, so dass man eine Deutung dahin gehend, dass diese Zellen aus einer Wucherung des Endothels entstanden seien, nicht absolut verneinen kann.

Ferner findet man auch Blutgefässe, welche in ihrem Inneren Krebsmassen enthalten, so gelingt es, einzelne kleine Arterien zu finden, die vollkommen mit Krebszellen vollgepropft sind. Meistens ist über das Verhalten des Endothels nichts mehr zu eruiren; doch ist zu bemerken, dass man zuweilen unter den Krebszellen längliche Kerne findet, welche möglicherweise als Kerne des Endothels anzusehen sind. Die Umgebung solcher Arterien ist meistens nicht unverändert, sondern man findet in der Adventitia und in der Umgebung bereits Krebszellennester, theils in unveränderten theils in gewucherten Bindegeweben. Gewöhnlich zeigen auch die angrenzenden Septa bereits

eine Verdickung theils durch Einlagerung abgegrenzter epithelialer Zellennester theils durch defuse zellige Wucherung. In einem Präparate finde ich auch eine ziemlich grosse Vene innerhalb welcher von Blut umgeben, ein Nest von dunkelgefärbten Epithelzellen liegt. An einer anderen Stelle findet sich auch eine Arterie, die im Inneren ein Krebsnest enthält, ohne dass in der Umgebung derselben eine Krebsanlagerung vorhanden wäre. Eine Endothelwucherung der Vene und der Arterie ist nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

Zehnter Fall.

Mamma Carcinom, Metastasen in der Lunge, Pericard, Rippen und Diaphragma.

Die Lunge enthält keine ganz kleine Knötchen, sondern nur zahlreiche grössere, markweisse, weiche Knoten.

Die Ausbeute bezüglich des Verhaltens des Lungengewebes bei Entwicklung des Krebses ist daher gering. Die Knoten sind, wie die mikroscopische Untersuchung zeigt, gegen die Umgebung ziemlich scharf abgegrenzt; meist fällt ihre Grenze zusammen mit einem dickeren interlobulären Septum. Was sich über den Bau dieser Knoten eruiren lässt, ist folgendes:

Bei schwacher Vergrösserung sieht das Gewebe einer hepatisirten Lunge sehr ähnlich, indem man an den Lungenalveolen durchaus ähnliches alveoles Werk findet, welches bei Carmin-Färbung difusen rothgefärbten Klumpen einschliesst. Der Unterschied gegenüber einer hepatisirten Lunge beruht nur darin, dass wenigstens theilweise die Septa mit dunkelroth gefärbten Zellen umsäumt sind, und

einzelne wenige kleinere Hohlräume von diesen Zellen ganz gefüllt sind.

Stärkere Vergrösserungen zeigen, dass die dunkeln Zellen äusserst vielgestaltige epitheliale Elemente enthalten, welche die fasrigen Septa dicht besetzen.

Ob diese Zellen Abkömmlinge der Lungenepithelien, oder ob sie Abkömmlinge eingedrungener Krebszellen sind, darüber lässt sich nichts eruiren.

Die Septa sind grösstentheils fibrös und an einzelnen Stellen kleinzellig infiltrirt. Die oben erwähnten difus rothgefärbten Klumpen bestehen aus Detritus, welcher aus zerfallenden Zellen sich gebildet hat. Innerhalb der Knoten findet man auch einzelne grössere breite Bindegewebssepta, früheren interlobulären Septa entsprechend welche neben Pigment, theils difuse kleinzellige Infiltrationsherden, theils Krebszellennester enthalten.

Neben dieser Beschaffenheit zeigt auch das Bindegewebe, welches die Knoten gegen die Umgebung abgrenzt, kleinzellige Infiltration. An einigen wenigen Stellen finden sich mehr allmälige Uebergänge des Krebsknotens in das Lungengewebe. Hier findet sich folgendes:

Als directe Fortsetzungen der Septa des Krebsknotens sieht man anscheinend unveränderte jedenfalls nicht verdickte alveolär Septa. Ein Theil dieser angrenzenden Alveolen enthält in ihrem inneren theils freiliegenden Klumpen auffallend grosse polymorfe zum Theil mehr körnige Epithelzellen zum Theil einen der Oberfläche der Septa aufsitzenden Epithelbesatz von Zellen die sich ebenfalls durch verschiedene unregelmässige Gestaltung auszeichnen zum Theil indessen cylindrische Gestalt zeigen. Ob diese Zellen die sich hier entwickelt haben Lungenepithelien sind, oder eingedrungene Krebszellen, ist schwer zu sagen.

Elfter Fall.

Metastasen in Diaphragma.

Die Oberfläche des Diaphragma und zwar die pleurale Seite ist von kleinen Krebsknoten dicht bedeckt, einzelne Knoten finden sich auch an der unteren Fläche des Diaphragma.

Die mikroscopische Untersuchung zeigt, dass hauptsächlich der bindegewebige Theil des Diaphragma in seiner oberen Fläche verändert ist. Hier findet sich folgendes:

Sowohl die Pleura als das subpleurale Gewebe zeigt eine Infiltration mit dunkel gefärbten Zellen, welche theils difus ausgebreitet, theils mehr in Herden aufgetreten ist; auch sind die Herden indessen nicht scharf abgegrenzt.

Weit spärlicher finden sich derartige kleinzellige Anhäufungen im peritoneum Diaphragmatis, noch spärliche innerhalb des oben genannten pleuralen und subpleuralen Gewebes findet man nun zahlreiche Durchschnitte durch erweiterte Lymphgefässe, die folgendes Verhalten zeigen:

Ein Theil, und zwar der am stärksten erweitert, ist mit Krebszellenhaufen angefüllt; gewöhnlich finden sich solche in polymorfen Zellen ausgedehnte Lymphgefässe mehrere neben einander und einen über die Oberfläche prominirenden Herd zusammenbilden. Neben diesen Lymphgefässen kommen nun noch andere vor, die einen anderen Inhalt haben. Man findet nämlich in den Zellen nicht compakte Zellenhaufen, sondern Gerinseln innerhalb welcher eingebettet, theils grössere Epithel ähnlichen, theils kleinere lymphatische Elemente liegen. Nicht selten liegen die grösseren epitheloiden Zellen der Oberfläche der Gefässwand auf, so dass man den ganzen Eindruck hat, als ob es sich um vergrösserte und geschwollene Endothelzellen handle.

Da in den mit Krebszellen ganz gefüllten Lymphgefässen die Krebszellen sehr häufig auch auf diese liegen; so hat man versucht, aus diesem Vergleich den Schluss zu ziehen, dass letztere mit den ersteren gleichwärtig seien, dass also die Krebszellenhaufen aus gewucherten Endothelzellen hervorgehen.

Ob ein solcher Schluss gerechtfertigt wäre, will ich dahin gestellt sein lassen. Es ist aus meinen Präparaten erstens nicht mit Sicherheit zu sagen, ob wirklich die der Oberfläche aufliegenden Zellen in den erst genannten Lymphgefässen gewucherten Endothelzellen sind. Auf der anderen Seite ist auch bei der grossen Masse der Zellen, die sich sehr bald in den erweiterten Lymphgefässen anhäufen, sehr bald nicht mehr zu sagen, welche Zellen Lymphkörperchen, welche Endothelien, welche Krebszellen sind, und demgemäss kann man sich auch ein Urtheil darüber nicht bilden, ob etwa die einen aus den anderen hervorgehen.

Zwölfter Fall.

Metastasen in Diaphragma

nach einem Melanocarcinom des Anus. Die ganze Bauchhöhle theils dicht besetzt mit discreten melanotischen Geschwülsten theils mehr difus verdickt zu einer theils braun theils schwarz gefärbten derben Gewebsmasse. Dem mikroscopischen Befunde entsprechend, findet man auch die serösen Ueberzüge des Diaphragma sowie die subseröse in seiner ganzen Ausdehnung verändert, d. h. ein derbes grösstentheils pigmentirtes Geschwulstgewebe verwandelt. Die Geschwulst ist durch ein derbes bindegewebiges Stroma gebildet, das nur kleine Krebszellennester enthält und das Stroma zum Theil mit kleinen Rundzellen durchsetzt.

Dreizehnter Fall.

Carcinomatöse Metastasen des Peritoneums und der Darmwand

nach primären Carcinom des Rectums. Die Darmschlingen sind mit kleinen und grösseren Knoten dicht besetzt.

Zur Untersuchung wird ein halberbsengrosser Knoten gewählt und flache Schnitte von demselben angefertigt. Es zeigt sich, dass der Tumor in die Tiefe der Muscularis eindringt. Zur mikroscopischen Untersuchung werden auch diese Stellen vorzüglich benutzt, um das Verhalten der Muscularis beim Eindringen des Krebses festzustellen.

Es zeigt sich folgendes: Ein grosser Theil der Muscularis ist von Krebszellennestern durchsetzt, oft sieht man im Schnitte ganz regelmässig abwechselnd, Züge von Muskelfasern und Züge von Krebsgeweben.

Das Krebsgewebe besteht aus kleinen Krebszellennestern, die in einen ziemlich stark entwickelten Stroma liegen. Als erste Veränderung bei dem Vordringen des Krebses in die Muscularis beobachtet man zwischen den platten Muskelfasern einige rundliche eckige kleine Zellen. Sehr bald nehmen diese Zellen an Masse zu und trennen die Muskelfasern auseinander. Neben den Rundzellen treten auch dabei spindelige Elemente auf. Sehr bald treten auch grosse polymorfe Zellen mit epithelialen Charakter auf, welche sich zu kleinen Nestern gruppiren, die von einander durch zarte fasrige Balken getrennt werden. Bei diesen Krebsbildungen werden, wie schon erwähnt, die Muskelfasern auseinander getrennt, es werden noch dadurch gewissermassen von Muskelgewebe grössere Balken abgespalten, welche aus spindelförmigen Muskelfasern bestehen, und welche die einzelnen Gruppen der Krebszellennester

von einander trennen; nicht selten dringt auch das Krebsgewebe in der Weise zwischen den Muskelfasern vor, dass nur ganz schmale Züge von Muskelzellen, oder wohl auch vereinzelte Muskelfasern zwischen den Krebszellennestern übrig bleiben.

Man hat alsdann ein Krebsgewebe vor sich, dessen Stroma zum Theil von Muskelzellen gebildet wird. Bei allen diesen Veränderungen ist an den Kernen der Muskelzellen eine Vergrösserung oder eine Vermehrung nicht wahrzunehmen; auch an den Zellen selbst sieht man keine Massezunahme, im Gegentheil, die zwischen den Krebszellennestern gelegenen Muskelfasern erscheinen dünn und schmal und die Kerne noch sehr schmächtig. So viel ich sehen kann, verschwinden sie später; wenigstens gelingt es nicht im fertigen Krebsgewebe dieselben mit Sicherheit nachzuweisen. Die oben erwähnte Anhäufung von Rundzellen zwischen den Muskelfasern vor dem Auftreten der Krebszellen ist an einzelnen Stellen sehr reichlich, an anderen dagegen sehr spärlich.

Vierzehnter Fall.

Leber-Metastasen.

Erster Fall. Adenom carcinom des Magens mit multiplen Metastasen in der Leber.

Die Metastasen der Leber, die äusserst häufig vorkommen, zeigen wenigstens verschiedene Grösse. Makroscopisch kann man vorn von Tuberkelngrösse bis Haselnussgrösse und darüber erkennen.

Die mikroscopische Untersuchung ergibt, dass neben den genannten Grössen auch noch kleinere Krebsherde vorkommen, die nur aus wenigen Zellen bestehen. Alle Knoten zeigen annähernd Kugelgestalt, alles scharf durch

eine Lage von Bindegeweben gegen die Umgebung abgegrenzt. Die kleinsten Herde werden durch eine Hohlkugel gebildet, deren Höhlung mit epithelialen Elementen gefüllt ist. Die der Wand aufsitzenden zeigen Cylindergestalt, die übrigen haben eine polymorfe Beschaffenheit.

Grössere Knoten bestehen ebenfalls aus grösseren bindegewebigen Kugeln, die durch schmale Septa in kleinere Räume eingetheilt, und welche selbst mit Zellen gefüllt sind. Zuweilen findet man auch Hohlräume mit papillöser Wucherung besetzt. Das umgebende Lebergewebe zeigt bei grösseren Knoten deutlich die Zeichen der Verdrängung, indem die Leberzellenbalken sich concentrisch um die Krebsherde anordnen und zu geläufer Zeit eine Abflachung und Verschwellung der Zellen zeigen.

Ganz grosse Knoten setzen sich aus kleineren Knoten zusammen, zwischen denen noch atrophische Leberzüge liegen. Bezüglich der Genese der Knoten ergeben vergleichende Untersuchungen folgendes:

Die kleinsten Krebszellennester liegen in den Lebercapillaren, die mehr oder weniger erweitert sind.

Eine Veränderung in der Umgebung ist nicht wahrzunehmen, weder an der Gefässwand, noch an den Leberzellen. Die Krebszellen füllen das Lumen der erweiterten Capillaren vollkommen aus. Etwas grössere Knoten sind gegen das Lebergewebe von einer etwas derberen Bindegewebslage abgegrenzt. In den angrenzenden Capillaren finden sich stellenweise mässige Mengen von Rundzellen. Das Bindegewebe selbst ist theils fibrös, derb, zellenarm, theils zellenreich. Auch hier ist keine active Veränderung der Leberzellen zu sehen. An einzelnen Stellen sind die grösseren Knoten des Lebergewebes nicht durch eine Membran abgegrenzt, sondern man sieht im Gegentheil

wie in Zusammenhang mit den Knoten, Zellenzapfen sich in die angrenzenden Capillaren vorschieben. Man kann auch sehr deutlich sehen, wie zwischen den Leberzellenbalken die Capillaren mit Krebszellen vollgefüllt sind.

Eine active Veränderung an Capillarenwand oder an Zellen ist auch hier nicht zu sehen.

Die oben erwähnten Septa innerhalb grösserer Herde scheinen sich auf zweierlei Weise zu bilden, ein Theil derselben sind entschieden nichts anderes, als übrig gebliebene Theile von Leberbindgewebe, andere scheinen sich durch Wucherung des Bindgewebes, die von der Peripherie nach Innen wachsen, zu bilden. Dafür spricht wenigstens die Anwesenheit papillenförmiger Erhebung innerhalb Cysten ähnlicher Räume. Ob dabei dieses Auswachsen etwa durch Gefässsprossen bedingt wird, ob überhaupt die schmäleren Septa Gefässe tragen, ist nicht sicher zu stellen, da das Präparat nicht injicirt ist.

Fünfzehnter Fall.

Melanocarcinom des Rectums.

Massenhafte Metastasen in der Bauchhöhle, namentlich in der Leber. Die Leber ist aus äusserst zahlreichen, theils schwarzen, theils braunen, theils fleckigen zum Theil auch durch weisse Knoten durchsetzt. Schnitte ergeben folgendes:

Das Krebsstroma der ausgebildeten Knoten ist sehr stark entwickelt und enthält nur kleine Nester deren Zellen theilweise von braunen Kernen durchsetzt sind. In manchen Alveolen sieht man überhaupt nichts anderes als Pigment-Körner und Pigment-Schollen. Von dem normalen Leber-Gewebe ist nichts mehr zu finden, was noch von der Leber zu finden ist, sind die Pfortadern, Gewebszüge mit starken Rundzellen gefüllt.

Sechszehnter Fall.

Carcinom des Kopfes von Pankreas.

Metastasen in der Leber. Die Knoten in der Leber sind sehr verschiedener Grösse. Die an der Oberfläche gelegenen prominiren sehr wenig oder gar nicht über die Oberfläche, auf dem Durchschnitt zeigen die weissen Knoten keine scharfe Grenze gegen das Lebergewebe. Die mikroscopische Untersuchung ergibt, dass es sich um Krebsknoten handelt, deren Stroma nur spärlich entwickelt ist, während die kleinen Krebszellennester äusserst reichlich vertreten sind, und die Krebszellen äusserst polyform oder polymorf. An der Grenze von Krebs und Lebergewebe findet man folgende Veränderungen. Die Grenze zwischen den genannten Geweben ist in vielen Orten nicht scharf: Es hat dies seine Grundtheile, dass zwischen den Leberzellenbalken in der Nachbarschaft der Krebsknotennester polymorfen epithelialen Zellen auftreten, zugleich mit diesen grossen Zellen an einzelnen Stellen schon früher treten auch kleine Rundzellen auf oder man sieht in der Umgebung der Zellennester einzelne zarte Bindegewebsfasern. Solche kleine zellige Anhäufung findet man in den periportalen Bindegewebszweigen der Umgebung. Wo das Krebsgewebe das Lebergewebe durchwächst, werden die Leberzellen atrophisch, d. h. sie werden zunächst platt gedrückt oder in verschiedenen Richtungen deformirt; zugleich tritt gelbes Pigment im Inneren derselben auf, dann werden sie klein und verschwinden schliesslich ganz, doch kann man noch innerhalb des ausgebildeten Krebsgewebes ab und zu atrophische Leberzellen finden. An anderen Stellen ist die Grenze des Tumors gegen das Lebergewebe schärfer. Von einem Eindringen des Krebsgewebes in die

Capillaren ist nichts zu sehen. Die Leberzellenbalken werden nur zur Seite gedrängt, und nehmen in ihrem Verlauf eine der Oberfläche des Tumors entsprechende Richtung, an manchen Stellen sind sie bereits stark atroptirt, so dass man membranen der collabirten Capillaren deutlich als ein zwischen den atrophischen Leberzellen durchziehendes Netzwerk sieht.

Von einer Wueherung der Leberzellen ist nirgends was zu sehen, jedenfalls bilden sie kleine Krebszellen. Das Krebsstroma scheint sich hauptsächlich aus den Wänden der Lebereapillaren zu bilden, möglich auch, dass die stellenweise angehäuften farblosen Blutkörperchen sich an der Bildung derselben betheiligen. Wie schon erwähnt, ist dasselbe sehr schwach entwickelt.

Siebenzehnter Fall.

Ulcerirendes Carcinom des Oesophagus.

Multiple Metastasen in der Leber ebenfalls nicht scharf abgegrenzt. Die Knoten sehr verschieden gross. Die Geschwulst zeigt ein reichlich entwickeltes Stroma mit kleinen Krebszellennestern. Ueber das Wachsthum an der Grenze der Knoten lässt sich folgendes nachweisen:

Der Epitheliale des Krebses bildet anastomosirende Zellenzapfen und Zellenzüge theils kleine Krebszellennester. Wo dieselben in das Lebergewebe vordringen, sieht man innerhalb der Capillaren theils Rundzellen, theils fasriges Gewebe auftreten, erst bei einer gewissen Höhe der Ausbildung von Bindegewebe innerhalb der Capillaren treten Nester grosser epithelialer Zellen auf. Durch das Vordringen des Bindegewebes sowohl, als der epithelialen Zellenherde, wird das Lebergewebe vom Krebs durchwachsen

und die Leberzellen gehen succesiv durch Atrophie zu Grunde. Eine active Betheiligung der Leberzellen an dem Processe ist hier auch nicht zu finden.

In einzelnen Schnitten findet man auch Herde von Krebszellennestern, die sich auf das periportale Bindegewebe beschränken. An solchen Stellen ist das Bindegewebe theilweise Kleinzellig infiltrirt. Auch hier findet stellenweise eine einfache Verdrängung des Lebergewebes statt.

Fasse ich das Resultat der Untersuchungen zusammen, so sehe ich folgendes:

Die Krebsmetastasen welche ich in der Leber untersuchte (Siehe Fall 14) entwickelten sich, soweit ich es verfolgen konnte, immer von den Blutgefässen aus.

Als erster Anfang der Geschwulstbildung fanden sich epitheliale Zellennester im Lumen von Gefässen, theils innerhalb, theils ausserhalb der Acini. Wie sich aus Vergleich von Knoten verschiedener Grösse ergibt, können diese Nester verschiedene Entwicklungsgänge einschlagen. In dem einen Fall wachsen dieselben zu grösseren kugligen Herden heran, während dies geschieht, nimmt das Bindegewebe der dabei ausgedehnten Capillaren an Masse zu, während die angrenzenden Leberzellen verdrängt und comprimirt werden.

Die Zunahme des Bindegewebes erfolgt unter Auftreten kleinerer und grösserer rundlicher Zellen, und dieselben in der Nachbarschaft des Knotens, theils in den Gefässen, theils in dem Pfortader Bindegewebe, zum Theil auch zwischen den Leberzellen liegen.

Bei einer gewissen Grösse der Knoten treten im Inneren bindegewebige Septa auf; wie es scheint durch Einwucherung vom Bindegewebe (Blutgefässen?) von der Peripherie der Knoten her. Zugleich wird die äussere

Bindegewebsumgrenzung dicker. Was die Vermehrung der Krebszellen in diesen Fällen betrifft, so kann ich darüber nur sagen, dass ich an den Leberzellen nur passive und regresive Veränderungen gesehen, und auch von einer Umwandlung von Blutgefässendothelien habe ich nichts sehen können.

In anderen Fällen (Siehe Fall 16 und 17) verbreitet sich der Herd sofern in anderer Weise, als die Wucherung sich mehr durch diffuse Infiltration des Lebergewebes verbreitet. Es geschieht dies in der Weise, dass succesiv eine Capillare nach der anderen mit Krebsgewebe vollgepropft wird. Es treten dabei im ersten Beginne der Entwicklung kleinere lymphatische Elemente, sowie grössere den epithelioiden der Granulation ähnliche in den Capillaren auf. An ihr Auftreten schliesst sich sobald eine bindegewebige Wucherung an, erst nachdem eine gewisse Menge von Bindegewebe innerhalb der Capillaren gebildet ist, treten scharf umschriebene kleine Krebszellennester innerhalb der Capillaren auf. Auch hier ist keine Wucherung an den Leberzellen zu sehen, ebenso nichts, dass für eine Umwandlung von Endothelien spräche, falls letztere wuchern, so dürfen sie wohl das Bindegewebe innerhalb der Capillaren bilden, möglicherweise entsteht letzteres aus sich ansammelnden lymphatischen Elementen.

In der Lunge konnte ich (Siehe Fall 9) ebenfalls den Ausgang von kleinen Blutgefässen constatiren. Es fanden sich kleine Arterien vollgepropft mit Krebszellen vor, meist waren alsdann auch die Lymphgefässe in der Umgebung mit Krebszellen gefüllt; gleichzeitig liess sich constatiren, dass die krebsige Wucherung innerhalb der alveolären Septa fortschreitet, einerseits dadurch, dass kleine Krebszellennester anscheinend im Lumen der Capillaren sich

bilden, anderseits eine mehr diffuse Zellenwucherung in den Septen Platz greift. Sehr häufig constatirt man auch neben dem Auftreten von Krebszellennestern in Blut- und Lymphgefässen eine kleinzellige Infiltration des Bindegewebes; erst secundär füllen sich auch die Alveolen mit Krebsgewebe.

Ueber das Verhalten des Lungengewebes ist bei dem grossen Zellenreichthum schwer was Sicheres zu eruiren. Ob Lungenepithelien in Krebszellen übergehen, darüber habe ich nichts ermitteln können. Bezüglich der Lymph- und Blutgefässe kann ich nur sagen, dass ich solche vorfand, welche bereits Krebszellennester enthielten und denen man noch längliche Kerne der inneren Wand aufsitzen sah, die möglicherweise Endothelkerne sind.

In einem der Länge nach getroffenen Blutgefässe, das in der einen Hälfte schon einen Krebszellenzapfen, in der anderen eine Anhäufung von lymphatischen Elementen sowie grössere geschwellte Endothelien enthielt, musste es unentschieden bleiben, ob letztere wirklich gewucherte Endothelien waren, oder vergrösserte lymphatische Elemente, liess sich ebenfalls nicht entscheiden. Ebensowenig liessen sich in Beziehung derselben zur Bildung von Krebszellen nachweisen.

Auch in einem anderen Falle (Siehe Fall 10) welcher sich dadurch auszeichnete, dass das Lungengewebe nahezu in unveränderter Form nur theilweise, durch kleinzellige Infiltration verdickt, in Krebsstroma überging, konnte nichts Sicheres über das Verhalten des Lungenepithels festgestellt werden. Das Wachsen der Krebsknoten geschah in der Weise, dass an der Oberfläche der Septa erst cylindrische, dann mehr polymorfe Zellen durch Wucherung sich anhäuften und schliesslich die Alveolen füllten. Ein Kriterium, ob sie von Lungenepithelien abstammten oder von eingedrungenen Krebszellen, fand sich nicht vor.

Bei einer Metastase in Diaphragma (Siehe Fall 11) lässt sich constatiren, dass im Bindegewebe theils sehr bedeutende kleinzellige Infiltration, theils bindegewebige Hyperplasie sich entwickelt haben. Die Krebsherde liegen, soweit erkennbar, in Lymphgefässen und haben dieselben erheblich erweitert. Dabei hat es zwar den Anschein, als ob die Krebszellen aus Endothelien sich entwickelt hätten, allein ein Beweis liegt nicht vor, und wenn man auch der Krebsbildung vorangehend, eine Anhäufung von Rundzellen und von gewucherten Endothelien constatiren kann, so ist doch von einem Uebergang der letzteren in Krebszellen nichts Sicheres zu sagen.

Die Untersuchung einer Metastase in der Serosa und Muscularis des Darmes (Siehe Fall 13) ergibt, dass vor und mit der Krebsentwicklung eine kleinzellige Infiltration des Bindegewebes, und eine mächtige Bindegewebswucherung eintritt, der alsdann die Bildung von Krebszellennestern innerhalb des gewucherten Krebsgewebes nachfolgt. Die Muskelzellen wuchern nicht, sondern gehen durch Atrophie zu Grunde.

Bei den Metastasenbildungen in den quergestreiften Muskeln tritt der infiltrative Charakter der Geschwulst deutlich hervor. (Siehe Fall 7.) Wenn man sieht, wie die Krebszellen sich in den Muskelschläuchen vorschieben, ohne dass dabei eine active Theilnahme der Muskelkörperchen zu bemerken ist, so hat man durchaus den Eindruck, dass eine aus einem eingeführten Keime entwickelte Gewebsmasse das alte Gewebe eingedrängt. Immerhin konnte es auch hier zu Wucherungsvorgängen führen, die namentlich im Bindegewebe ihren Sitz haben. Sie ist nie anderswo gekennzeichnet durch Anhäufung von Zellen, wie man sie auch sonst bei Bindegewebswucherung findet. Treten die

Krebszellen erst innerhalb solcher Wucherung auf, dann ist über ihre Genese nichts Sicheres zu ermitteln; auf der anderen Seite kann man aber sagen, dass auch nichts dafür spricht, dass sie aus gewucherten Bindegewebszellen entstehen. Vom histologischen Interesse bei dem Vorgange ist, dass bei dem Eindringen der Krebszellen in die Sarcolemschläuche die contractile Substanz nicht selten wie angefressen aussieht, d. h. grubige Vertiefungen zeigt, die den hochschiebten Lacunen im Knochen ähnlich sind.

Weitaus die grösste Ausbeute liefert die Untersuchung der Knochen-Metastasen. (Siehe Fall 6.) Da man es im Knochen mit histologisch wohl charakterisirten, und gleich zu untersuchenden Geweben zu thun hat, so kann man die einzelnen Veränderungen sehr gut verfolgen.

Was zunächst die Knochensubstanz anbelangt, so geht dieselbe verschiedene Veränderungen ein. Zunächst kommt es vor, dass sie genau in derselben Weise, wie bei der physiologischen Knochenresorption resorbirt wird. In diesem Falle entwickeln sich am Rande der Knochen Lacunen, in welchen alsdann Riesenzellen, d. h. Osteoklasten auftreten. In anderen Fällen werden die Knochenbalken entkalkt aber nicht resorbirt, sondern es geht die entkalkte Grundsubstanz in verschiedenen Formen von Bindegewebe über, und betheiligt sich alsdann an der Bildung des Krebsstroma. Bei dieser Umwandlung beobachtet man, dass die Grundsubstanz direct zu Bindegewebsfasern sich zerklüftet, die Knochenzellen können dabei direct zu Bindegewebszellen werden; diese Umwandlung ist mitunter mit einer Vergrösserung verbunden; ab und zu mit einer Wucherung der Zellen. In anderen Fällen zerfällt die Grundsubstanz des Knochens, während die Zellen sich erhalten und zu Bindegewebszellen werden. Was das Knochenmark anbe-

langt, so lässt sich an den Zellen desselben in evidenter Weise eine Wucherung nachweisen, dieselbe führt zunächst mitunter zu Bildung von Osteoblasten und Osteoklasten, welche in dichter Lage der Oberfläche einzelne Knochenbalken aufsitzen. Aus diesen Osteoblasten entwickelt sich mitunter auch wirklich neue Knochen.

An anderen Stellen bilden die wuchernden Markzellen mehr kernige Osteoklasten, welche wie es scheint, die aufgelösste Knochensubstanz in sich aufnehmen. (Vergleiche Kölliker's, die normale Resorption des Knochengewebes, Leipzig 1873.) In der Mehrzahl der Fälle werden aus den wuchernden Knochenmarkzellen nicht Osteoblasten oder Osteoklasten, sondern Bildungszellen von gewöhnlichem Bindegewebe, welches an Stelle des Knochenmarks tritt, und das Stroma für den Krebs bildet. Knochenzellen oder Osteoblasten gehen nicht in Krebszellen über, und auch an den übrigen wuchernden Knochenmarkzellen habe ich einen solchen Uebergang nicht nachweisen können.

Fasse ich die Resultate der gesammten Untersuchungen zusammen, so ergibt sich folgendes:

So weit ist nachweisbar, dass metastatische Krebsknoten aus eingeschleppten epithelialen Krebszellen entstehen. Die Krebszellen des metastatischen Tochterknotens sind sicher zum Theil Abkömmlinge dieser eingeschleppten Geschwulstkeime. Einen Uebergang von Zellen des Gewebes in welchem sich der Knoten entwickelt, in Krebszellen habe ich nie gesehen. Wenn ich daher auch nicht beweisen kann, dass ein solcher Uebergang nicht vorkommt, indem viele mikroscopische Bilder die man findet, bezüglich ihrer Entstehung eine verschiedene Deutung zulassen, so möchte ich doch glauben, dass ein solcher Uebergang überhaupt nicht vorkommt. Würde ein solcher Uebergang vorkommen

so dürfte man doch bei zahlreichen mikroscopischen Untersuchungen erwarten, dass man Bilder fände, welche einen solchen Uebergang mehr oder weniger sicher beweisen würden. Und wie gesagt, ich habe solche nicht finden können. Immerhin muss ich diese Frage noch als eine offene bezeichnen. Damit, dass die Gewebe, in denen der Krebskeim sitzt nicht Krebszellen bilden, will ich nicht sagen, dass sie auch nicht wuchern würden.

Wenn auch die Gewebe grösstentheils Veränderungen eingehen, die als regressive angesehen werden müssen, so kommt es doch auch zu Progressiven, d. h. zu Wucherungsprocessen. Regressive Veränderungen erleiden namentlich die specifischen Gewebsbestandtheile, z. B. die Drüsenzellen der Leber, die contractile Substanz der glatten und quergestreiften Muskelfasern etc.

Wucherungen gehen hauptsächlich die Bindesubstanzzellen an, dabei bemerkt man, dass meistens zellenreiches, oder auch wohl mehr derbfasriges Bindegewebe gebildet wird, welches das Krebsstroma darstellt; seltener werden besondere Bindesubstanzgewebe, z. B. Knochen entwickelt. Der Modus dieser Gewebsneubildung ist derselbe wie bei den normalen Verhältnissen; diess kann man namentlich sehr schön am Knochen sehen, wo der Knochenentwicklung Osteoblastenbildung vorangeht. Man kann daher sagen, dass die Krebskeime, die Bindesubstanzen, sofern sie nicht durch Ernährungsstörungen zu Grunde gehen, zu einer Wucherung veranlassen, die, was ihr Endproduct betrifft, durchaus sich an die hyperplasirende Bindesubstanzwucherung anschliesst. Ich will damit sagen, dass die wuchernden Bindesubstanzen nur Bindesubstanzen wieder erzeugen und zwar am häufigsten irgend eine Form des Bindegewebes. Neben dieser hyperplasirenden Wucherung kommen auch klein-

zellige Infiltrationen vor, die durchaus den Charakter entzündlicher Infiltrationen tragen; es scheint als ob neben der Wucherung auch endzündliche Circulationsstörungen durch den Krebskeim veranlasst würden. Wie dieselben zu erklären sind, ist schwer zu sagen, vielleicht wirkt der wachsende Keim wie ein Parasit, der ja ebenfalls durch eine entzündliche Gewebsbildung abgekapselt wird. Dass es dabei nicht einfach zu einer Abkapselung kommt, hängt wohl am ehesten damit zusammen, dass der Keim selbst das neugebildete Gewebe infiltrirt und durchwächst. Auch über die Ursache der Wucherung der Gewebe hält es schwer ein Urtheil abzugeben; wir sind ja überhaupt über die Ursache von Gewebswucherungen noch wenig orientirt.

Conheim hält dafür, das die Steigerung der Ernährungs-Zufuhr die Ursache gesteigerter Gewebsproductionen ist; so muss man annehmen, dass in irgend einer Weise durch die Anwesenheit des Geschwulstkeims, die Circulation in der Weise gehindert würde, dass dadurch ein stärkerer Ernährungsstrom das Gewebe durchsetzt.

Für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit, wiederhole ich meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Ziegler meinen verbindlichsten Dank.

Joseph. Fronista.

Freiburg i. B., den 24. Januar 1881.